

(19) Japanese Patent Office (JP)  
(12) Publication of Unexamined Patent Application (A)  
(11) Patent Publication (Kokai) Number 09-235241 (1997)  
(43) Date of publication of application: Sept. 9, 1997

---

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	Identification Symbol	JPO File Number	F1	Indication of Technology
CO7B 61/00		7419-4H	CO7B 61/00	C
BO1J 19/00			BO1J 19/00	J

Examination claims  
Unclaimed  
Number of claims - 13  
OL  
Total number of pages

---

(21) Application Filing Number 08-330676 (1996)  
(22) Application Date Dec. 11, 1996

(31) Priority number: 07-353739  
(32) Priority date: Dec. 29, 1995  
(33) Priority country: JP (Japan)

(71) Applicant	000002934 TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD 4-cho-me 1-ban 1-go, Doushou-machi, Chuo-Ku, Osaka-Shi, Osaka-Fu
(72) Inventor	Toru SUGAWARA 2-chome 3-ban 6-703 go, Tagawa, Yodogawa-Ku, Osaka-shi, Osaka-Fu
(72) Inventor	Shinji KATO 60-ban 5 go, Takakaki-cho, Takatsuki-Shi, Osaka-Fu
(74) Agent	Lawyer Shigeru AOYAMA (outside person)

---

**(54) NAME OF INVENTION**  
AUTOMATIC APPARATUS FOR SIMULTANEOUSLY SYNTHESIZING MANY TYPES OF  
COMPOUNDS AND AUTOMATIC SYNTHESIS METHOD

**(57) ABSTRACT:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:**

To simultaneously and automatically synthesize various kinds of compounds by using one apparatus.

[Translators note: the figure shown with the abstract is exactly the same as Figure 1, and is not translated here.]

**SOLUTION:**

This automatic apparatus for synthesizing various kinds of compounds comprises plural raw material storage containers (CR) for storing raw materials and reaction vessels (10) connected thereto. Plural

selected raw materials are fed to the reaction vessels (10) to simultaneously synthesize plural compounds in the said reaction vessels (10). Also, other raw materials are supplied to the reaction vessel (10) with the plural number of synthesized plural compounds where a large number of compounds are simultaneously synthesized.

## **SCOPE OF CLAIMS**

### **CLAIM 1**

Raw materials are stored in a plural number of storage containers and there is a Number 1 reaction vessel. The aforementioned plurality of raw material storage containers and the reaction vessel is connected. In the Number 1 supply procedure, raw materials from the aforementioned raw material storage containers can be transferred to reaction vessels. In the aforementioned Number 1 supply procedure, a plurality of raw materials are selected and supplied to the Number 1 reaction vessel. This is a process for controlling the synthesis of a large number of compounds that are simultaneously synthesized in a reaction vessel. It is also an apparatus that automatically synthesizes a large number of compounds simultaneously.

### **CLAIM 2**

In the apparatus that automatically and simultaneously synthesizes a number of chemicals of claim 1, the above-mentioned raw material is a mixture of two or more raw materials.

### **CLAIM 3**

In the apparatus that automatically and simultaneously synthesizes a large number of chemicals of claim 1 and claim 2, the chemicals synthesized in the aforementioned Number 1 reaction vessel may be further treated in the Number 2 reaction apparatus. The aforementioned Number 1 and Number 2 reaction vessels are linked. Chemicals that are synthesized by the Number 1 reaction vessel are transferred to the Number 2 reaction vessel for further treatment. Conversely, there is a process whereby chemicals that were treated in the Number 2 reaction can be returned to the Number 1 reaction vessel. The aforementioned controller can take the chemicals from the Number 2 reaction vessel and return them to the Number 1 reaction vessel where raw materials from the raw material storage vessels are also added. Then a large number of chemicals can be simultaneously synthesized.

### **CLAIM 4**

In the apparatus that automatically and simultaneously synthesizes a number of chemicals of claim 3, the Number 1 and Number 2 reaction vessels are contained in one reaction vessel unit.

### **CLAIM 5**

In the apparatus that automatically and simultaneously synthesizes a number of chemicals of claims 1 through 4, the reagents are stored in a plurality of reagent storage containers and the solvents are stored in a plurality of solvent storage containers. These reagent storage containers and solvent storage containers are connected to the aforementioned Number 1 and Number 2 reaction vessels. With the Number 2 supply procedure, the aforementioned reagents and/or solvents can be supplied to the Number 1 and/or the Number 2 reaction vessels. The aforementioned controller regulates the aforementioned Number 2 supply procedure.

### **CLAIM 6**

In the apparatus that automatically and simultaneously synthesizes a number of chemicals of claims 1 through 5, the aforementioned raw material containers supply enough material to supply one or more reactions in the aforementioned Number 1 reaction vessel with predetermined quantities.

### **CLAIM 7**

The apparatus that automatically and simultaneously synthesizes a number of chemicals of claims 1 through 6, has a aforementioned Number 1 supply procedure that utilizes a common line which at one end connects to the Number 1 reaction vessel and through a plurality of branch lines connects to each of the raw material storage containers. Set quantities of raw material flow through the said common tubes. There is a procedure whereby the appropriate measured quantities of raw materials are supplied by flow to the Number 1 reaction vessel.

**CLAIM 8**

In claim 7 of the apparatus for simultaneously and automatically synthesizing a number of compounds at the same time, the aforementioned common tubes and branching tubes are connected together through the medium of a rotary valve.

**CLAIM 9**

The apparatus that automatically and simultaneously synthesizes a number of compounds (claims 1 through 8), the conditions of the reactions in the Number 1 and Number 2 reaction vessels is regulated with a reaction condition regulation unit.

**CLAIM 10**

The apparatus that automatically and simultaneously synthesizes a number of compounds (claims 1 through 9) is equipped with an analysis unit that analyzes the compounds that are created in the Number 1 and Number 2 reaction vessels.

**CLAIM 11.**

The apparatus that automatically and simultaneously synthesizes a number of compounds (claims 1 through 10), is equipped with a purification unit that removes the impurities of the compounds that are created in the Number 1 and Number 2 reaction vessels.

**CLAIM 12.**

The apparatus that automatically and simultaneously synthesizes a multitude of compounds of claim 11 is equipped with a fraction collector that has a plurality of vessels. The compounds that have been synthesized in the Number 1 or Number 2 reaction vessels are stored separately in the aforementioned plurality of vessels. The stored compounds may then later be returned to the Number 1 or Number 2 reaction vessels.

**CLAIM 13.**

Using a procedure for moving liquids, and with a plurality of raw-material storage vessels and at least one reaction vessel connected together, raw materials can be selected from the aforementioned raw-material storage vessels and supplied to the reaction vessel. There is also a procedure when using the aforementioned reaction vessel where the supplied raw materials are reacted and the compounds are generated. Repeating these procedures in the aforementioned reaction vessels, will cause a large number of chemicals to be automatically generated, so this is a procedure for automatically synthesizing a large number of chemicals.

**DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION****[0001] TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION**

This invention is an apparatus that can simultaneously and automatically synthesize a number of compounds, and it is a method for using the said invention for simultaneously synthesizing a number of compounds. Specifically, within one reaction vessel, a plurality of compounds can be simultaneously synthesized so that in a short period of time it is possible to synthesize a large number of compounds.

**[0002]****EXISTING TECHNIQUES**

There have been recent inventions of automated synthesis apparatuses that utilize computers for control. The current applicant has also applied for patent numbers 2-2870 (1990), 5-192563 (1993), etc. These automatic synthesis apparatuses perform single consecutive synthesis operations such as adding reagents, heating, cooling, agitating, concentrating, extracting, pH controlling, reaction analysis, purification, apparatus washing, etc.

**[0003]**

These existing automatic synthesis apparatuses that have been described use consecutive synthesis and have the purpose of synthesizing one compound. Thus, firstly each reaction vessel used by these automatic synthesis apparatuses is used for a single reaction; and secondly, the compounds that are created in each reaction are then transferred to other vessels where later processing reactions occur. By contrast, along with

synthesizing the compound there is analysis and purification of the compound. Along with the single chemical that is processed after a reaction, the synthesized chemicals are used in synthesis, follow up reactions and purification.

**[0004]**

In the current synthesis apparatuses, the chemicals that were being developed as possibly effective medicines were synthesized one by one. Thus the existing synthesis apparatus were constructed to synthesize a single chemical. Later studies would demonstrate the effectiveness of the synthesized compound for its medical purpose, and more effective compounds would be sought. The chemical syntheses of compounds were repeated one after another.

**[0005]**

**PROBLEM THAT IS SOLVED BY THE INVENTION**

In order to develop new medicines, generally a large number of compounds need to be synthesized, and of these finding even a single useful compound is considered good. Therefore, compared to the existing techniques used by researchers, it is possible to greatly decrease the amount of labor and shorten the amount of time when synthesizing these large number of compounds with the aforementioned automatic synthesis apparatus. If these large number of compounds are only synthesized one by one using a current automatic synthesis apparatus this would take a substantial amount of time and labor and there would still be the problem of very large costs when developing each new medicine.

**[0006]**

The current applicant has previously developed a number of improvements to automatic synthesis apparatuses that have addressed problems mentioned above. This plan is to improve the efficiency of developing new medicines by synthesizing a large number of compounds at the same time.

**[0007]**

**PROCEDURES USED TO SOLVE THE PROBLEM**

In order to achieve the purpose mentioned above, this is an invention for an apparatus that can automatically synthesize a large number of compounds. Raw materials are stored in a plurality of raw material storage containers and there is a Number 1 reaction apparatus. The aforementioned plurality of storage container and the reaction vessel are connected. The raw materials are supplied from the aforementioned raw-material supply vessels to the reaction vessel using the Number 1 supply procedure. The aforementioned Number 1 supply procedure is that a plurality of raw materials are selected and supplied to the number one reaction vessel. Equipped with this control method, a large number of compounds can be synthesized at the same time.

**[0008]**

There have been other inventions wherein raw materials were supplied to reaction vessels from a plurality of raw material storage containers. For example, the current applicants disclosed the construction of an automatic synthesis apparatus in patent number 7-13058 (1995).

**[0009]**

The raw materials stored in the aforementioned plurality of raw material storage containers can either be a single raw material or a mix of a number of raw materials.

**[0010]**

In the aforementioned automatic synthesis apparatus, the chemicals synthesized in the aforementioned Number 1 reaction vessels are later processed in the Number 2 reaction vessel. The aforementioned Number 1 and Number 2 reaction vessels are linked. The chemicals generated in the Number 1 reaction chamber are transferred to the Number 2 reaction vessel. Conversely, it is possible to have a procedure where the chemicals that are later synthesized in the Number 2 reaction vessel can be later returned to the Number 1 reaction vessel. It can be beneficial if the aforementioned controller uses the chemicals that have been returned to the Number 1 reaction vessel from the Number 2 reaction vessel along with raw material supplied from the raw material storage containers to synthesize a large number of chemicals at the same time.

[0011]

Also, it can be beneficial to set up Number 1 and Number 2 reaction vessels together in the reaction vessel unit.

[0012]

Compared to the existing apparatuses that synthesize only a single compound in each reaction cycle, this automatic synthesis apparatus can synthesize a multitude of chemicals in a single reaction cycle. For example, by supplying 3 different raw materials along with the basic raw material in the reaction vessel, there will be a mix of reactions, and three kinds of compounds would be synthesized at the same time. In other words, previously obtaining these three chemicals would have required that each be produced in a single round of procedures. In this invention these three types of compounds that are in the reaction vessel can be supplied with another 3 kinds of raw material causing mixed reactions that result in the simultaneous synthesis of 9 different chemicals. Then three different types of raw materials are supplied for reactions with these 9 types of chemicals and in the respective mixed reactions a total of 27 different compounds are synthesized at the same time. Therefore with this invention a large number of chemicals can be synthesized, and the speed of accumulation accelerates. Then, in the example where only 500 mg is synthesized during one round, about 20 mg of each chemical is obtained. This is enough of each chemical for screening.

[0013]

In the aforementioned automatic synthesis apparatus, reagents are stored in a plurality of reagent storage containers. Solvents are stored in a plurality of solvent storage containers. These reagent storage containers and solvent storage containers are connected to the aforementioned Number 1 and Number 2 reaction vessels. The aforementioned reagents and/or solvents are supplied to the Number 1 and/or Number 2 reaction vessels. This is the Number 2 supply process, and it is desirable that the aforementioned Number 2 supply process be regulated by the aforementioned controller.

[0014]

Also, it is desirable that the required amount of one or more raw materials for a single round of reactions be supplied to the aforementioned Number 1 reaction vessel in premeasured quantities from the raw-material supply containers. In this case, there is a process to supply fixed amounts and avoid the raw materials supplied to the reaction vessels from the raw material storage containers. This construction can be easily performed and prevents losses from high priced raw materials.

[0015]

The Number 1 supply procedure for the aforementioned automatic synthesis apparatus is to connect one end of the common supply tube to the number one reaction vessel, and the other end to a line connecting the plurality of branch lines that go to each of the raw-material supply containers. This construction would make it possible to supply fixed amounts of raw materials through the said common tubes to the number one reaction vessel. A procedure for supplying fixed amounts of raw material such as was disclosed by the current applicant in patent application 07-265833 (1995) could be used.

[0016]

When using a procedure for supplying fixed quantities as mentioned above, one can in advance store large amounts of raw materials in each raw material storage vessel. The result would be that frequent replenishment of raw materials would be unnecessary, and the efficiency rate of synthesis procedures would be improved. Also, the same raw materials can be used many times. After one series of reactions, the synthesized compound can be used as a raw material for a new synthesis. Moreover, the combining of raw materials in reaction could be easily controlled with a computer.

[0017]

It is desirable that the aforementioned common tubes and branch tubes are connected so that they pass through a rotary valve. In this case, the raw material in each raw material storage container could be precisely measured and transported to the reaction vessel at a fixed (same) time. It is easy to prepare a regulating device with a regulating program.

[0018]

It is desirable to regulate the reaction conditions (for example, temperature) in both the aforementioned Number 1 reaction vessel and in the number two reaction chamber by using a reaction condition control unit. In this case it would be possible to precisely regulate the reaction conditions.

[0019]

Also, it is desirable if the chemicals that are synthesized in the aforementioned Number 1 and Number 2 reaction vessels of the automatic synthesis apparatus can be analyzed in an analysis unit (for example, a unit that performs an analysis using chromatography methods). In this case the proportions, etc. of the plurality of compounds synthesized in the reaction chamber can be measured.

[0020]

Then, it may also be advantageous to equip the aforementioned automatic synthesis apparatus with purification units that remove impurities from the compounds that are synthesized in the Number 1 or Number 2 reaction vessels.

[0021]

Then again, it can be advantageous to equip the aforementioned purification unit with a plurality of vessels as fraction collectors. The products in each vessel after fractionation can then be transferred again to the reaction vessel, and separate raw materials, reagents, etc. can be supplied, and a new plurality of compounds can be synthesized at the same time.

[0022]

The automatic synthesis technique of this invention means that by utilizing a plurality of raw material storage vessels and as few as one reaction vessel it is possible to automatically synthesize a large number of compounds at the same time by connecting the containers together and transferring solutions between them. Thus, one can understand a number of procedures are possible that allows the synthesis of large number of compounds in the aforementioned reaction vessels. These include a procedure for supply the reaction vessel using the aforementioned raw-material supply containers and by selecting a plurality of raw material for the reaction vessel, a procedure of synthesizing compounds utilizing the supplied raw material within the aforementioned reaction vessel, and a procedure of reiteration of these procedures.

[0023]

#### **EMBODIMENT OF THE INVENTION**

First the fundamental construction and action of this invention will be explained. Figure 1 shows the layout of the automatic synthesis apparatus of this invention. In this automatic synthesis apparatus, I is the raw-material supply unit, II is the reaction vessel unit, III is the reagent/solvent supply unit, IV is the reaction condition regulating unit (temperature regulation unit), V is the extraction/drying unit, VI is the analysis unit, VII is the purification unit, VIII is the washing unit, IX is the pH regulation unit, and S is the controlling regulator, namely the computer. The housing for the apparatus is not shown in the figure.

[0024]

The raw-material supply unit is equipped with a plurality of raw-material supply vessels CR each of which stores the substances required for the chemical reactions. Each raw material is supplied to the reaction vessel unit (II) in fixed, measured quantities using the measuring pump (150). The reaction vessel unit (II) is equipped with the number one reaction vessel (reaction flask, 10) and the number two reaction vessel (reaction flask, 10) that is used for later procedures. A plurality of raw materials is supplied to the Number 1 reaction vessel from the raw material storage containers (CR). The reagent/solvent supply unit (III) is equipped with a plurality of solvent storage containers (RR)[sic. RS] and a plurality of reagent storage containers (RS) [sic RR]. The required amounts of reagents and solvents are supplied to the Number 1 reaction vessel (10). Then, the plurality of raw materials that are supplied and reacted under appropriate reaction conditions in the Number 1 reaction vessel (10) are synthesized into a plurality of compounds. The reaction conditions are set in advance with a computer, which is the driving force controlling the temperature control unit (V), etc., and regulates reactions conditions during synthesis. When appropriate compounds have been generated, these compounds are transferred to the Number 2 reaction vessel (10).

Later processes are preformed there. The chemicals from these later processes can be once again returned to the Number 1 reaction vessel (RF1). Then it can be supplied with raw materials from the raw-material supply unit (I) and reagents and solvents from the reagent/solvent supply unit (III), which can result in new syntheses. Then with further reiterations of these processes, a compounding number of compounds are generated.

**[0025]**

For example, during the first round of reactions, the basic raw material A is supplied from the raw-material supply unit (I). This is combined with the raw materials B, C, and D, which make desirable chemical compounds (and do not react with each other) and are supplied to the Number 1 reaction vessel. Under suitable reaction conditions, three types of chemicals are generated (A+B, A+C, A+D). Next, in the Number 2 round of reactions, raw materials E, F, and G (which do not react with each other) are taken from the raw-material supply unit and are supplied to the Number 1 reaction vessel (RF1). When reacted under the appropriate conditions, the following 9 types of compounds are generated: A+B+E, A+C+E, A+D+E, A+B+F, A+C+F, A+D+F, A+B+G, A+C+G, and A+D+G.

**[0026]**

Following is a detailed explanation of the automatic synthesis apparatus. Figures 2 through 4 show the automatic syntheses apparatus. Solid lines show the transport tubes (flow lines). The right side of Figure 3 (a through j) connects to the left side of Figure 4 (a through j). The left side of Figure 3 (k) connects to the right side of Figure 2 (k). The flow lines are constructed of Teflon tubes. Vacuum pumps create a low-pressure suction, which moves the fluids. The symbols surrounding these flow lines indicate if Teflon electromagnetic valves are open or closed. The electromagnetic valves are controlled ON-OFF by the computer (5). In the figures, the filled circles represent an electromagnetic valve, which is generally closed; filled triangle and no symbols are open. Also, The location of a "V" along the solid lines representing the flow lines indicates where a vacuum pump is connected. A "W" signifies a companion vacuum pump.

**[0027]**

Figure 2 shows the raw-material supply unit (1). It is equipped with ten raw-material storage vessels (CR 1 through CR 10), which dispense set volumes. Each raw material storage vessel (1) respectively, supplies the appropriate amount of reagents to supply a round of reactions. The side of the upper wall of each raw-material supply vessel (1) is equipped with a protruding injection opening (1a), and the said injection opening (1a) has a closing lid (1b). After each round of reactions, it is used for replenishing.

**[0028]**

The central part of the bottom of each raw-material supply vessel (1) protrudes, and is connected to a branch supply line (t100). Each branch supply line (t100) is connected to a common supply line (t101) via an electromagnetic valve (V100 through V109). The downward flow through the said common supply line (t101) is connected via the electromagnetic valves (V110 and V111) to the Number 1 reaction vessel (RF1, reaction flask, 10) in the reaction unit (II) described below.

**[0029]**

A branch with a vacuum pump is connected upstream from the common supply line (t101) via an electromagnetic valve (V112), a metering tube (MT), a photo sensor (PS) and electromagnetic valve (V113). A solvent storage bottle (RS) is connected to the extreme up-stream end of the common supply line (t101). It is the same solvent that used in reactions and is connected to the solvent storage bottles. This solvent is used to clean the common supply lines (t101).

**[0030]**

The top end of each raw material supply container (1) is connected to the washing solution storage bottle (WS) by the common supply tube (t102). The common supply tube (t102) passes through the electromagnetic valves (V114 -V116) and is connected to the branch lines (t103). The upcurrent end of the common supply tube (102) passes through the electromagnetic valves V114 -V116 and connects to the branch tube with the washing fluid bottle (WS). Each reagent storage vessel (1) can be washed with the washing fluid.

**[0031]**

The aforementioned ten raw-material storage vessels (1, CR1-CR10) supply reaction flask (10). As an example, assume that the basic raw material, A, is stored in raw-material storage container CR1. First, it is supplied to the Number one reaction vessels (RF1, reaction flask). Then, raw material storage vessels CR2-CR4 each respectively supply a mix of raw materials B, C, D to same reaction flask (10) of the Number 1 reaction apparatus (RF1). In this case, the aforementioned basic raw material A can be mixed with raw material B, C, and D for their respective reactions, but B, C, and D must be selected for not combining with each other. It would be acceptable to initially mix the compounds B, C, and D into a single mixed raw material (B+C+D) and to supply these from a single raw material storage vessel (for example CR2).

**[0032]**

Figure 3 shows the reaction vessel unit (II). In the same way as before, the reaction storage vessels are numbered consecutively as Number 1, Number 2, and Number 3, and are RF1, RF2, and RF3. In this reaction apparatus, the conditions for the reactions (heating, cooling, mixing, concentrating, etc.) take place in each reaction flask (reaction vessel, 10). As described above, a plurality of compounds can be synthesized simultaneously in the reaction flask (10) of the Number 1 reaction apparatus (RF1). The compounds that are generated in the number 1 reaction apparatus (RF1) then have follow-up reactions in the reaction flasks (10) of the Number 2 and Number 3 reaction apparatuses (RF2 and RF3). Depending on the need, the reaction flask of the Number 3 reaction apparatus (RF3) can be converted into a flask that specializes in pH regulation. Alternately, it is acceptable to use a pH regulation apparatus.

**[0033]**

The construction of the Number 1 through Number 3 reaction apparatuses are shown in Figures 3 through 5. Each apparatus has a reaction flask (10). Temperature regulation of the said reaction flask comes from a jacketed bath (11) and a rising and lowering lift (12). Reaction flasks (10) are made of glass. The upper opening is covered with a freely opening cap (16).

**[0034]**

Caps (16) of reaction flasks (10) in the Number 1 through Number 3 reaction apparatuses (RF1 through RF3) allow individual supply lines to pass through the respective caps and includes supply lines (t4 through t6) from reagent/solvent unit (III) and drying lines (DT1, DT2, DT3) of the extraction/drying unit (V). Also connected are tubes t7 through t9 from separating flask (40), the individual connecting tubes t10 through t12 of agitation tube (20) and connecting tubes (t1 through t3) to the vacuum pumps or cooling tower (22). Also, attached is, a concentration sensor (30) thermocouple.

**[0035]**

Cap (16) of reaction flask (10) or the Number 1 reaction apparatus (RF1) is also pierced by the common supply tube (t101) of the raw-material supply unit. Thus, it is possible to supply a plurality of raw materials from the raw-material supply unit to reaction flask (10) of the Number 1 reaction apparatus (RF1).

**[0036]**

Each agitation tube (20) has the ability to cause stir bar (21) to rotate. The lower end has a suction opening and can suction generated fluids from each reaction flask (10). The upper end of agitation tube (20) is connected to tubes t10-t12. It is also possible to use agitation tube (20) for adding liquids to reaction flasks (10).

**[0037]**

Figures 3 and 4 shows the connections from the Number 1 reaction apparatus (RF1). Agitation tube (20) is connected by tube t10 to the photo sensor (PS6), to electromagnetic valves (V67, V70, V76, V77, V115, V31), and the separating flasks.

**[0038]**

Agitation tube (20) of the Number 2 reaction apparatus (RF2) connects to separating flask (40) by tube t11 via a photo sensors (PS7) and valves V64, V72, V75, and V76. Agitation tube (20) is connected to the of the Number 3 reaction apparatus (RF3) by tube t12. It connects to separating flask (40) via tube t11, a



photo sensor (PS8), and electromagnetic valves V61, V74, V75. In this way the solution contained in reaction flask (10) can be passed through the agitation tube 20 and separated in separating flask (40).

**[0039]**

Cooling columns (22) connect through respective caps (16) of the Number 1 through Number 3 reaction apparatuses (RF1 through RF 3). Figures 3 and 4 show the circulation of the cooling media in cooling media tank (cold bath) (41) of temperature regulation unit (IV). Regulation is done through electromagnetic valves V92 and V91.

**[0040]**

Also, under each reaction flask (10) of the Number 1 through Number 3 reaction apparatuses (RF1-RF3) is a jacketed type bath (11). A lift (12) can raise and lower the bath. When the bath is raised, reaction flask (10) is submerged in bath (11). Figure 5 shows the construction of cooling jacket (42) that surrounds bath (11) described above. It is connected to cooling media tank (70) of temperature regulation unit (IV). A circulating pump (71) supplies or stops supplying cooling media to cooling jacket (42). A heated media (45) can fill said bath (11). It can have a heater (46) and temperature sensor (96). When heater (46) is heating heating media (45), the temperature is detected and heater (46) is regulated by a temperature sensor (96).

**[0041]**

An electromagnetic stirring rod (95) is inserted on the inside of bath (11) mentioned above. It normally stirs heated media (45) of bath (41). There is a magnetic stirrer (99) on the top of the load plate (not shown in figure) of lift (12) for moving the bath up and down.

**[0042]**

Figures 3 and 4 show the reagent/solvent supply unit (III). There are 9 storage containers for the reagents that are required in the reactions; they are labeled RR1 through RR9. At appropriate times, the reagents are transferred to the reaction flasks (10) of the Number 1 through Number 3 reaction apparatuses (RF1 through RF3). More specifically, reagents from the reagent storage vessels RR1 through RR3 pass via tube t16, which is connected to reaction flask (10) of the Number 1 reaction apparatus (RF1). Reagents from the reagent storage vessels RR4 through RR6 pass via tube t17, which is connected, to reaction flask (10) of the Number 2 reaction apparatus (RF2). Reagents from the reagent storage vessels RR7 through RR9 pass via tube t18, which is connected, to reaction flask (10) of the Number 3 reaction apparatus (RF3). Reaction flask (10) of the Number 3 reaction is equipped with a pH meter (15). Reagent storage vessel RR7 contains an acidic reagent while reagent storage container RR8 contains an alkaline reagent. These are used for pH regulation.

**[0043]**

When reagents are supplied to the reaction flasks (10), the required amount of reagent required for a reaction comes from the reagent storage vessels (RR1 through RR9). The reagent flows out of the bottom of the appropriate storage container via a connecting tube and passes through an electromagnetic valve (V15 through V 23) set on "ON". Low pressure at reaction flask (10) sucks in the reagents. The tubes are connected via photo sensors (PS3 through PS5). In this way, the fixed amount of reagent that is required for a reaction is supplied to the reaction flask.

**[0044]**

The 6 solvent storage containers (RS1 through RS6) are commercial solvent storage containers and are used unaltered. Solvents, which will be used in reactions, are stored for short periods. Then at the appropriate time, set volumes are supplied to the reaction flasks (10). The solvents from solvent supply bottles (RS1 through RS6) are supplied to reaction flasks (10) through lines t20 through t 25. by low pressure supplied by a vacuum pump (60). It is guided through a metering tube (MT1, MT2), which dispenses in units of 10 ml and is detected by a photo sensor (PS1, PS2). A trap (61) is positioned between the measuring tubes (MT1, Mt2) and the low-pressure pump (60). They provide protection for the pumps should the photo sensors mistake movement. They play a role in the speed at which solvents are guided through the measuring tubes.

[0045]

Figure 4 shows the extraction/drying unit (V). There is a separating flask (40) and two receiving vessels (62a, 62b). The extraction separates the upper and lower layers of the extracted liquid in separating flask (40), and moves these layers to their respective receiving units 62a and 62b through respective lines t33 and t34. The organic fraction that is separated by separating flask (40) is transported through s columns (DT1 through DT3). After removal of the water by drying, it is transported through the respective tubes t35, t36, and t37, to reaction flasks (10) of the Number 1, Number 2, and Number 3 reagent reaction apparatuses (RF1, RF2, RF3). A reaction flask (10) is connected to a drying column (DT1 through DT3), which is a detachable cartridge.

[0046]

Figure 4 shows temperature regulation unit (IV). During reactions the temperature can be regulated by immersing reaction flask (10) in clean, heated solvents in the jacketed type bath, or by using cooling column (22) that is associated with each reaction flask. With the said temperature control unit, heated solvents can be cooled by circulating a cold solvent with a temperature range of  $-10^{\circ}$  to  $-20^{\circ}\text{C}$  in the jacket of (42) jacketed bath (11) of the Number 1, Number 2, or Number 3 reaction apparatus (RF1, RF2, RF3). For cool reactions there is a cooling pipe type refrigeration unit (65), and chilled water can be circulated in effluent tank (66). During solvent recovery concentration enrichment and during heated reactions, cold water from cooling column (22) can be used to make a circulating cooling unit 67.

[0047]

There is a cooler pipe type cooling unit (65) constructed using heating vessel (68), a cooling pipe type cooling vessel (69), and an insulated tank (70). Circulating pump (71) and electromagnetic valves (V89, V90) are used to circulate cooled liquid ( $-10^{\circ}$  to  $-20^{\circ}\text{C}$ ) in appropriate jacketed type reaction bath (11). It is used to cool heated solvents. In the bath, the appropriate temperature for a reaction is regulated by heater (46) and thermometer (96). Aforementioned circulating type cooling unit (67) and recirculating type cooling vessel (72) are connected to a waste liquid tank (66) and an insulated container (41). Generally, the waste liquid tank is used with circulating pump (73) and electromagnetic valves V91 and V92. When necessary it circulates cold water I the cooling column of reaction flask (10).

[0048]

The operation of the automatic synthesis apparatus that is equipped with each unit described above is controlled according to a program that is inputted into computer 5. With this interface the computer and devices give and receive signals. It controls the electromagnetic valves, relays, etc. allowing automation. The program that is inputted into the computer memory serves three functions. It regulates the electromagnetic valves, relays, and other moving parts within the apparatus; it controls each individual operation required during the reaction; and it lays out the chemical synthesis sequence.

[0049]

A program can be created for automating the procedures when using the apparatus of this invention, which can automatically and simultaneously synthesize a large number of chemicals. The supply to the reaction flask (10) of the Number 1 reaction flask (RF1) can be programmed to use previously synthesized compounds from a mix of reactions that occurred at the same time as raw materials. In this case, first there is a first round of reactions. For example, using one basic raw material (A), and selecting 3 other raw materials (B, C, D, that do not react with each other) reactions can take place simultaneously, and the compounds that are synthesized can then be used as new raw materials. In one round of reactions, three chemicals can be synthesized (A+B, A+C, and A+D). At the same time, this mix of reactions has produced three types of raw materials (E, F, and G), which can be selected. Then in the second round of reactions, 9 chemicals can be synthesized (A+B+E, A+C+F, A+D+G, A+C+E, ..., A+D+G) and at the same time, this mix of reactions has produced three new types of raw materials (H, I, J), which can be selected. Thus it is possible to create a program that can synthesizes 27 different chemicals in succession. Moreover, the aforementioned 27 different chemicals can be selected as raw materials. And it would be possible to create a program that repeatedly synthesizes them in order. It is possible to prepare a program, which can accumulate any number of automatically synthesized chemicals.

[0050]

It is also possible to make a program where in each round of reactions each raw material that is selected is a mix of three different raw materials. In the first round of reactions, 9 compounds can be synthesized. Then in the second round of reactions using these as the raw materials, 27 different chemicals can be synthesized.

**[0051]**

Along with aforementioned regulation program of the automatic synthesis apparatus, first a plurality of raw materials from the raw-material supply unit is supplied to the reaction flask (10) of the Number 1 reaction apparatus (RF2). The contents of the said reaction flask (10) can have a number of reactions at the same time, and a large number of compounds can be synthesized at the same time.

**[0052]**

Concretely, raw material A from the raw material storage container, CR1, of raw-material supply unit (I) passes through the common supply tube t101 and is supplied to reaction flask (10). Then, the raw material B is supplied from the raw material resource container CR2 to reaction flask (10). In order, the raw material C from the raw material storage container CR3 and raw material D from the raw material container CR4 is supplied to reaction flask (10). The aforementioned raw material A is mixed in reactions with B, C, or D (B, C, and D do not react with each other.)

**[0053]**

In this way, the raw materials A, B, C, D are supplied to the interior of reaction flask (10) of the Number 1 reaction apparatus (RF1) and three compounds, A+B, A+C, and A+D, are synthesized at the same time. During this synthesis, the required amount of reagent and solvents are supplied to reaction flask (10) of the Number 1 reaction apparatus (RF1) from the reagent storage vessels (RR1 through RR9) and the solvent supply vessels (RS1 through RS6). The computer (5) that is provided controls reactions by controlling heating, cooling, mixing, etc.

**[0054]**

The three compounds synthesized in the reaction flask (10) of the aforementioned Number 1 reaction apparatus (RF1) are contained in the reaction fluid and pass through the mixing tube to the separating flask (40) or for some other later use after transfer to the reaction flask (10) of Number 2 or Number 3 reaction apparatus (RF2, RF3). After a suitable reaction, that will be returned to reaction flask (10) of Number 1 reaction apparatus (RF1).

**[0055]**

Next in pursuit of the second round of mixed reactions, a plurality of mixed raw material are supplied to reaction flask (10) of the Number one reaction apparatus (RF1) from the raw-material supply unit. For example, the raw material, Em from the raw-material storage container, CR5, the raw material, F, from the raw material storage container, CR6, and the raw material G from the raw-material storage container CR7 are supplied in order to reaction flask (10) of the Number 1 reaction apparatus (RF1). In order to synthesize three chemicals in the reaction flask (10) during the first round of reactions, three new raw materials are supplied. Then during the second round of reactions a total of 9 chemicals are synthesized.

**[0056]**

Figure 6 shows the raw-material supply unit of embodiment Number 2. The other units are the same as in the Number 1 embodiment. Each raw material container (1', CR1 through CR 9) of the raw-material supply unit can store a large volume of raw material. They are connected by branch supply lines (t100) to electromagnetic valves (V100 through V108) to the common supply line (t101). Down stream is a pump (150) that supplies fixed quantities. The said pump (150) can supply fixed quantities of raw material to reaction flask (10) of the number one reaction apparatus (RF1).

**[0057]**

Figure 7 shows the construction of aforementioned pump (150) that is used to supply fixed quantities. It has the same construction as the pump that was previously disclosed by the current applicant in patent application 07-265833 (1995). Said pump (150) is made with a syringe (151). Inside is a piston rod (152) with a piston (153) attached to one end. The piston can slide freely up and down. When said piston (153) is

lowed a fixed distance, a fixed amount of raw material is sucked into syringe (151). Then when piston (153) rises it discharges and replenishes reaction flask (10) of the Number 1 reaction apparatus (RF1). Thus, the distance that piston (153) moves up and down controls the amount of the raw material that is replenished to reaction flask (10). Piston (153) is moved up and down by motor (154). As the motor turns screw shaft (155) it engages the gears of screw hole (156a) and moves moving plate (156) that can be moved up and down.

**[0058]**

The syringe head (160) closes the upper opening of syringe mentioned above (151). The syringe head is constructed so that it is bored to allow flow from tube t101 through the inlet and to the inside of the syringe and out the outlet, 160a and 160 b, respectively. Also, 160a and 160b are connected underneath by a short circuit (160c). When piston (153) reaches the uppermost position, the lower face of syringe head (160) touches and the flow for 160a and 160 b is short circuited via 160c. It is constructed to become a tube.

**[0059]**

Each of the aforementioned branch supply lines (t100) and the pump for fixed quantities (150) with common supply tubes (t101) passes through a photo sensor that determines the flow of raw materials. Also, upstream to the common supply line (t101) is an electromagnetic valve 114 that is connected to the washing liquid storage vessel (WS) and is also connected to the branch lines, electromagnetic valves V112, and a pressure pump (PP).

**[0060]**

The construction of the aforementioned raw-material supply unit is the same as in the other embodiment in the manner that raw materials are supplied to reaction flask (10) of number one reaction apparatus (RF1). Raw materials from any of the raw material storage vessels (1') can be pumped (150) in fixed amounts to the reaction flask. Then other raw materials from raw material storage vessels (1') can be pumped (150) in fixed amounts to reaction vessel (10) of Number 1 reaction apparatus (RF1). Inside reaction flask (10), a number of mixed reactions can occur and a large number of chemicals can be synthesized at the same time.

**[0061]**

Figure 8 shows the number three embodiment of the raw-material supply unit. As with the number two embodiment, downstream in common supply line (t101) there is a pump (150) that delivers fixed quantities of a plurality of raw materials from raw material containers (1') to reaction flasks (10) of Number 1 reaction vessel (RF1).

**[0062]**

In the Number 3 embodiment, there are five raw material storage containers (1') referred to as CR1 through CR5. Each raw material storage container (1') is connected by branch supply tubes (t100) to each port (170a through 170e) of a 6-directional rotary valve (170). Tube t120 is connected to port 170f of said rotary valve (170). Said tube t120 passes through electromagnetic valve (V130) and then to V131. There it connects to tubes t121 and t122, which passes to wash solution storage container (WS) and the pressure pump, respectively.

**[0063]**

Using a computer (5) which causes rotary valve (170) to rotate and a pump (150) which delivers measured amounts, it is possible to select and supply fixed quantities of raw materials from the aforementioned raw-material supply unit to the reaction flask of the Number 1 reaction apparatus (RF1).

**[0064]**

Also, as there is a single tube (101) connecting rotary valve (170) and reaction flask (10), the raw materials can be taken from the raw material storage containers and precisely measured raw materials can be supplied to the reaction vessels at prescribed times.

**[0065]**

Furthermore, compare this to the raw material storage unit shown in Figure 2 where both the raw material storage containers and the electromagnetic valves are connected together in tandem. Moreover, in this

embodiment it would be easy to have a control program for computer (5), which can regulate a large number of raw materials using one, two, or three rotary valves.

[0066]

Figure 4 shows the number 4 embodiment. Embodiment 1 used raw-material supply unit (1') with containers RR1 through RR9. These raw materials are transported from the containers (RR1 to RR9) through branch lines (t100) and through common supply lines (t101) via electromagnetic valves. The aforementioned common supply tube (t101) is connected to reaction flask (10) of Number 1 reaction apparatus (RF1) via tube t4.

[0067]

On the other hand, the 6 solvent containers of the Number 1 embodiment supply each reaction flask (10) of the Number 1 through Number 3 reaction apparatuses (RF1-RF3). It is connected to three solvent supply containers (RS1-RS3) and three reagent supply containers (RS4-RS6).

[0068]

In the number 4 embodiment, raw-material supply unit (1') is equipped with 9 raw-material supply containers (RR1-RR9). A plurality of raw materials is supplied to reaction flask (10) of Number 1 reaction apparatus (F1) from the appropriate raw material containers. Inside said reaction flask (10) a number of reactions take place simultaneously, and a plurality of chemicals are synthesized.

[0069]

In the aforementioned Number 1 through number 4 embodiments, the synthesized chemicals are measured in analysis unit (VI). It contains the equipment for purifying the synthesized chemicals. The products existing after a series of synthesis operations are stored in prepared fraction collectors. Figures 10 and 11 show the number 5 embodiment. It shows an automatic synthesis apparatus that was previously disclosed by the current applicant in patent publication number 5-192563 (1993). The raw-material supply units of embodiments 1 through 3 can generate a mix of chemicals can be temporarily stored in the reaction collectors. After the substances generated from this round of synthesis have been stored in the fraction collectors, they are supplied to the reaction flask (10) of Number 1 reaction apparatus (RF1), and a plurality of chemicals are simultaneously and repeatedly created.

[0070]

Figures 10 and 11 are the total layout drawings that show all of the interconnections. The lines on the right side of Figure 10 connect with those on the left side of Figure 11.

[0071]

The connecting line, k, between reaction flask (10) of number one reaction apparatus (RF1) of reaction vessel apparatus unit (II) connects to the raw-material supply unit shown in Figure 1. The embodiment number 5 is equipped with an analysis unit (reaction tracking unit) (VI), a purification unit (VII), which includes a fraction collector, a washing unit (VIII), a pH control unit (IX), and a separation unit (X). In figures 10 and 11 the appropriate amounts of reagents and solvents are supplied to appropriate reaction flask (10) of reaction apparatus unit (II) from the unit with the reagent storage vessels or the reagent storage vessels by use of a set measuring tube (MT).

[0072]

The aforementioned unit is used for reaction tracking and analysis (VI). A portion of the reaction fluids that were generated in the reaction vessel unit (II) is sampled. A fixed amount of solvent-diluted solution is injected into a HPLC chromatograph (200) for analysis. Using the data from chromatography, the progress of the reaction is analyzed. In the figure 201 and 202 are the used solvent containers.

[0073]

To prevent air contamination during chromatography, all of the automatically generated chemicals are injected into the HPLC used for fractionation. The effluent will accumulate in the fraction collectors (300) whenever the chromatography chart is peaking. Concretely, the total contents of selected reaction flask (10) are transferred at one time to the storage vessel, SR10. Then it is injected into sample loading

container (209), and is then purified using chromatography methods in a HPLC used for purification. There is a pump (HP2) that is used for high-speed liquid chromatography. Liquid for purification passes through either of two selected chromatographs (204 or 205). In the figure, 206 and 207 are used solvent containers, and 208 is an ultraviolet light absorbency detector.

**[0074]**

The effluent from aforementioned chromatographs (204 and 205) is measured by an ultraviolet light detector (208) and passes to the fraction collector (300). Arranged in the fraction collector (300) are a large number of containers (301) that accumulate the purified substances. Designated purified substances are removed from container (301) of the said fraction collector and are supplied to a designated reaction flask (10) in the Number 1 through Number 3 reaction apparatuses (RF1-RF3). In this way, the mixed reaction fluid can be supplied from any one of the reaction apparatuses (RF1-RF3) to the HPLC used for purification. Then, after purification by the HPLC and collection by fraction collector (300), the purified liquids can be supplied to reaction flask (10) of the reaction apparatus (RF1) where it can become a new raw material. Then by the repeating these reactions, a large number of chemical can be generated and accumulated at the same time

**[0075]**

Figures 12 and 13 show the sample changer of aforementioned fraction collector (300) that was previously disclosed by the current applicants in patent publication number 7-39770 (1995). It has numerous containers (301) to which purified materials can be supplied. The purified materials that accumulate in these containers (301) can be suctioned and supplied to reaction flasks (10) of reaction apparatuses (RF1 through RF3). That is, when reaction flask (10) of reaction apparatus (RF1) is being supplied, it is possible to use these as raw materials for making new compounds. By repetitions, this invention makes it possible to synthesis large numbers of compounds at the same time.

**[0076]**

Concretely, Figures Number 12 and 13 shows sample changer (310). It is turned on a motorized frame (311). There are two rows of containers (301) loaded around the outer circumference and the inner circumference of the frame. A total of 30 containers (301) are thus arranged. Above containers (301) is a nozzle (212), which can freely move up and down. It is set so it can move in and out on the circumference. Said nozzle (312) passes through a three-way valve (not shown in figure) and is connected to purification unit (VII) of Figure 11. Effluent from the column can be supplied as it is connected to reaction flask (10) of the Number 1 through Number 3 reaction apparatuses (RF1-RF3). In this way, using a sample changer that holds 30 containers (301), it is possible to during one round of reactions to synthesize up to 30 different chemicals at the same time. With this sample changer (310) used for temporary storage, the chemicals can be supplied as new raw materials. By automatic repetitions it is possible to efficiently generate a large number of chemicals automatically in a short period of time.

**[0077]**

**RESULT OF THE INVENTION**

It is clear from the above discussion about the subject of this invention, which is an apparatus that can automatically and simultaneously synthesize a large number of chemicals, that it can do more than previous inventions. Previous inventions could only do single reactions not multiple simultaneous reactions. They could only synthesize a single compound in a round of reactions instead of synthesizing a large number of compounds from a single run of reactions. For example, instead of there just being a number of raw-material supply containers that supply "n" number of raw materials, there are "n" times "m" varieties of raw materials (with the "m" materials coming from the mixed reactions). Using the "m" compounds as raw materials allows of "n" times "m" ( $n \times m$ ) chemicals to be simultaneously synthesized. These synthesized chemicals ( $n$  times  $m$ ) can then be supplied as raw materials to produce a "p" variety of chemicals. The "p" compounds can be used in mixed reactions as raw materials thus producing ( $n \times m \times p$ ) compounds. With this kind of reiterations, there is a progressive speeding up in the rapidity by which it is possible to synthesize large amounts of compounds in a short time.

**[0078]**

Also, there is a rotary valve arranged between the raw material storage vessels and the Number 1 reaction vessel. Each of the raw-material supply vessels are arranged relative the rotary valve so that it is easy to devise a raw-material supply arrangement, and a regulating program.

[0079]

Then, if an analysis unit is provided, the large number of chemicals in the effluent that were synthesized in one set of reactions can be separated and measured in the analysis unit. These chemicals can then be returned as raw materials to the reaction vessels based on the results of these measurement. Then with a second round of mixed reactions, a large number of chemicals can be synthesized. Depending on the number of reiterations, it is possible to greatly improve the efficiency of chemical synthesis.

[0080]

Then, if a purification unit is provided, the said purification unit allows the purification of the synthesized compounds. Impurities are removed, and it is possible to generate compounds with high purity. Also, with a purification apparatus, the purified compounds can be stored in containers and used as new raw materials. Using these new raw materials it is possible to synthesize large number of compounds simultaneously.

[0081]

This apparatus is not just an improvement of existing automatic synthesis apparatuses, though the attachment of a raw material supply unit is both simple and advantageous. Automation can occur by Inputting a computer program that can be followed can allow automation and can speed up the effectiveness of synthesis.

#### **BRIEF EXPLANATION OF FIGURES**

FIGURE 1. Figure showing the entire layout of the automatic synthesizing apparatus of this invention.

[TOP ROW OF BOXES FROM LEFT TO RIGHT]

I. Raw-material supply Unit

III. Reagent/Solvent Supply Unit

IX. pH Control Unit

IV. Temperature Regulation Unit

[MIDDLE ROW OF BOXES FROM LEFT TO RIGHT]

II. Reaction Vessel Unit

5. Computer

[BOTTOM ROW OF BOXES FROM LEFT TO RIGHT]

V. Extraction/Drying Unit

VI. Analysis Unit

VII. Purification Unit

VIII. Wash Unit

[END OF FIGURE 1]

FIGURE 2. Layout drawing of the raw-material supply unit included in the Number 1 embodiment of this invention.

FIGURE 3. Layout drawing of other units of embodiment Number 1.

FIGURE 4. Layout drawing of other units of embodiment Number 1.

FIGURE 5. Cross-section of the reaction vessel bath that is used to regulate the temperature of the reaction flask in the Number 1 of embodiment of this invention.

[PIPE ON UPPER RIGHT SIDE OF DRAWING]

Exit

[PIPE ON LOWER RIGHT SIDE OF DRAWING]

Entrance

[END OF FIGURE 5]

FIGURE 6. Layout drawing of the raw-material supply unit of embodiment Number 2.

FIGURE 7. Expanded cross-section showing the quantitative supply pump of the Number 2 embodiment.

FIGURE 8. Layout drawing of the raw-material supply unit of the Number 3 embodiment.

FIGURE 9. Layout drawing showing all of the automatic synthesis apparatus of embodiment Number 4.

FIGURE 10. Layout drawing showing the layout of the units of the Number 5 embodiment.

FIGURE 11. Layout drawing showing the layout of the units of the Number 5 embodiment.

FIGURE 12. Front view of the sample changer of the fraction collector of embodiment Number 5.

FIGURE 13. Plane view of Figure 11 [sic 12].

#### **EXPLANATION OF SYMBOLS**

I...Raw-material supply Unit

II. Reaction Vessel Unit

III. Reagent or Solvent Supply Unit

IV. Temperature Control Unit

V. Extraction/Drying Unit

VI. Analysis Unit

VII. Purification Unit

VIII. Wash Unit

IX. pH Regulation Unit

X. Separation Unit

5. Computer

10. Reaction Flasks (Reaction Vessels)



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-235241

(43) 公開日 平成9年(1997)9月9日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 B 61/00		7419-4H	C 0 7 B 61/00	C
B 0 1 J 19/00			B 0 1 J 19/00	J

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平8-330676

(22) 出願日 平成8年(1996)12月11日

(31) 優先権主張番号 特願平7-353739

(32) 優先日 平7(1995)12月29日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 菅原 徹

大阪府大阪市淀川区田川2丁目3番6-

703号

(72) 発明者 加藤 真二

大阪府高槻市高垣町60番5号

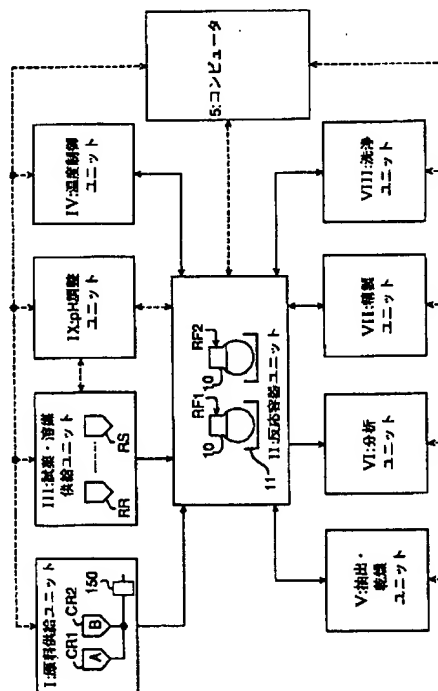
(74) 代理人 弁理士 青山 稔 (外1名)

(54) 【発明の名称】 多種化合物同時自動合成装置および自動合成方法

(57) 【要約】

【課題】 1台の装置で多種の化合物を同時に自動で合成できる。

【解決手段】 自動合成装置は、原料を貯溜する複数の原料貯溜容器CRと、これらに連結された反応容器10を有する。反応容器10には、複数の選択された原料が供給されて、該反応容器内で複数の化合物が同時に合成される。また、合成された複数の化合物に対してさらに別の原料が供給されて、反応容器内で同時に多種の化合物が合成される。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 原料を貯留する複数の原料貯留容器と、第1の反応容器と、上記複数の原料貯留と反応容器とを連結し、上記原料貯留容器から反応容器に原料を供給するための第1の供給手段と、上記第1の供給手段を制御することにより複数の原料を選択して第1の反応容器に供給し、上記第1の反応容器内で多種類の化合物を同時に合成させるコントローラと、を備えた多種化合物同時自動合成装置。

【請求項2】 請求項1の多種化合物自動合成装置において、上記原料は、複数の原料の混合物である。

【請求項3】 請求項1又は2の多種化合物同時自動合成装置は、上記第1の反応容器で生成した化合物を後処理する第2の反応容器と、上記第1の反応容器と第2の反応容器とを連結し、第1の反応容器で生成した化合物を第2の反応容器に移送し、逆に第2の反応容器で後処理した化合物を第1の反応容器に返送する移送手段とを有し、上記コントローラは、第2の反応容器から第1の反応容器に返送された化合物に対して原料貯留容器から原料を供給して多種類の化合物を同時に合成する。

【請求項4】 請求項3の多種化合物同時自動合成装置において、第1と第2の反応容器は一つの反応容器ユニットに含まれている。

【請求項5】 請求項1から4のいずれかの多種化合物同時自動合成装置は、試薬を貯留する複数の試薬貯留容器と、溶媒を貯留する複数の溶媒貯留容器と、これら試薬貯留容器及び溶媒貯留容器と上記第1と第2の反応容器とを連結し、上記試薬及び／又は溶媒を第1及び／又は第2の反応容器に供給するための第2の供給手段とを備え、上記コントローラは上記第2の供給手段を制御する。

【請求項6】 請求項1から5のいずれかの多種化合物同時自動合成装置において、上記原料貯留容器は、上記第1の反応容器における1回の反応に必要な1以上の原料を貯留する定量容器である。

【請求項7】 請求項1から6のいずれかの多種化合物同時自動合成装置は、上記第1の供給手段は、一端を第1の反応容器に接続した共通管と、一端をそれぞれの原料貯留容器に接続すると共に他端を上記共通管の他端に接続した複数の分岐管と、上記共通管に設けられ、該共通管を通じて流れる原料を定量し、定量された所定量の原料を第1の反応容器に供給する定量手段とを備えている。

【請求項8】 請求項7の多種化合物同時自動合成装置において、上記共通管と分岐管はロータリバルブを介して接続されている。

【請求項9】 請求項1から8の多種化合物同時自動合成装置は、第1又は第2の反応容器における反応の条件を制御する反応条件制御ユニットを備えている。

【請求項10】 請求項1から9の多種化合物同時自動

合成装置は、第1又は第2の反応容器で生成された化合物を分析する分析ユニットを備えている。

【請求項11】 請求項1から10の多種化合物同時自動合成装置は、第1又は第2の反応容器で生成された化合物から不純物を除去する精製ユニットを備えている。

【請求項12】 請求項11の多種化合物同時自動合成装置は、複数の容器を有し、第1又は第2の反応容器で生成された化合物を上記複数の容器に分けた後、それぞれの容器から再び第1又は第2の反応容器に返送するフラクションコレクタを備えている。

【請求項13】 複数の原料貯留容器と、少なくとも一つの反応容器と、これらを互いに連結する送液手段とを用い、上記原料貯留容器から複数の原料を選択して反応容器に供給する工程と、上記反応容器内で供給された原料を反応させて化合物を生成する工程と、これらの工程を繰り返して上記反応容器内で多種類の化合物を生成する工程とを含む多種化合物自動合成方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、多種化合物同時自動合成装置および該装置を用いた多種化合物同時合成方法に関し、特に、1つの反応容器内で同時に複数の化合物の合成を行えるようにして、短時間に多数の化合物の合成を可能とするものである。

## 【0002】

【従来の技術】近年、化合物の合成をコンピュータを利用して自動化した自動合成装置が開発されており、本出願人からも、特開平2-2870号、特開平5-192563号等を提供している。これら自動合成装置では、一連の合成操作である試薬添加、加熱、冷却、攪拌、濃縮、抽出、pH調整、反応追跡（分析）、精製、装置の洗浄等が連続して行われる。

【0003】これら従来提供されている自動合成装置における連続合成操作は、目的とする1つの化合物を合成するもので、まず自動合成装置に設けた1つの反応容器内で単一反応を発生させ、次にこの単一反応で生成した1つの化合物を他の反応容器に移送して後処理反応を行うことにより1つの化合物を合成すると共に、合成された化合物を反応追跡、精製している。

【0004】このように、従来の合成装置では、まず開発すべき薬の薬効を有すると考えられる化合物を1つずつ合成し、この合成した1つの化合物の構造を確認している。また、その後の実験により合成した化合物が目的の薬効を有すると判断された場合には、より有効な化合物を求めるべく、1つずつ化合物の合成を繰り返している。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】ところで、通常、新薬を開発するためには、膨大な数の化合物を合成し、その中から1つ見つけられれば良いとされている。よって、

この膨大な数の化合物の合成を上記自動合成装置で行うことは、従来の研究者が手作業で行っている場合と比較して、非常な労力軽減および時間短縮を可能とする。しかしながら、自動合成装置を用いても膨大な化合物を1つずつ合成する方法では、やはり時間および労力がかかり、そのために1つの新薬開発に膨大なコストがかかるという問題がある。

【0006】本発明は上記した問題に鑑みてなされたもので、本出願人が先に多数提供している自動合成装置を改良し、複数の化合物を同時に合成し得るようにして、新薬開発の能率化を図ることを目的としている。

【0007】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するため、本願発明の多種化合物自動合成装置は、原料を貯留する複数の原料貯留容器と、第1の反応容器と、上記複数の原料貯留と反応容器とを連結し、上記原料貯留容器から反応容器に原料を供給するための第1の供給手段と、上記第1の供給手段を制御することにより複数の原料を選択して第1の反応容器に供給し、上記第1の反応容器内で多種の化合物を同時に合成させるコントローラと、を備えている。

【0008】なお、複数の原料貯留容器から反応容器に原料を供給する構成以外の構成は、先に本出願人が提供している自動合成装置、例えば、特願平7-13058号に記載した自動合成装置の構成が好適に採用できる。

【0009】上記原料貯留容器に貯留された原料は、単一の原料であってもよいし、複数の原料を混合した混合物であってもよい。

【0010】上記自動合成装置には、上記第1の反応容器で生成した化合物を後処理する第2の反応容器と、上記第1の反応容器と第2の反応容器とを連結し、第1の反応容器で生成した化合物を第2の反応容器に移送し、逆に第2の反応容器で後処理した化合物を第1の反応容器に返送する移送手段とを設け、上記コントローラにより、第2の反応容器から第1の反応容器に返送された化合物に対して原料貯留容器から原料を供給して多種の化合物を同時に合成してもよい。

【0011】また、第1と第2の反応容器は一つの反応容器ユニットに一体的に設けてもよい。

【0012】このように構成した自動合成装置では、従来では1回の反応で1化合物しか合成できなかったものを、1度の反応で複数の化合物を合成できることとなる。例えば、反応容器に1つの基本原料と3種類の原料を供給して夫々混合反応させることにより3種類の化合物を同時に合成できる。つまり、従来は3回に分けて別々に行われていた反応を一回の操作で行える。また、この3種類の化合物を貯留している反応容器にさらに別の3種類の原料を供給して夫々混合反応させると、9種類の化合物を同時に合成できる。さらに、この9種類の化合物に更に別の3種類の原料を供給して夫々混合反応さ

せると27種類の化合物を同時に合成できる。したがって、本発明によれば、多数の化合物の合成速度が累進的に加速される。そして、この例の場合、1回の合成スケールが500mgであっても、1化合物あたり約20mgが得られるので、各化合物のスクリーニングは十分可能である。

【0013】上記自動合成装置には、試薬を貯留する複数の試薬貯留容器と、溶媒を貯留する複数の溶媒貯留容器と、これら試薬貯留容器及び溶媒貯留容器と上記第1と第2の反応容器とを連結し、上記試薬及び／又は溶媒を第1及び／又は第2の反応容器に供給するための第2の供給手段とを設け、上記コントローラによって上記第2の供給手段を制御してもよい。

【0014】また、原料貯留容器は、上記第1の反応容器における1回の反応に必要な1以上の原料を貯留する定量容器であってもよい。この場合、原料貯留容器から反応容器に供給する原料を定量する手段を別途設ける必要がないので、装置の構成が簡単になるし、高価な原料のロスも防止できる。

【0015】上記自動合成装置の第1の供給手段は、一端を第1の反応容器に接続した共通管と、一端をそれぞれの原料貯留容器に接続すると共に他端を上記共通管の他端に接続した複数の分岐管と、上記共通管に設けられ、該共通管を通じて流れる原料を定量し、定量された所定量の原料を第1の反応容器に供給する定量手段とで構成してもよい。この定量手段としては、本出願人が特願平7-265833号で提案したものが好適に使用できる。

【0016】上記定量手段を用いると、各原料貯留容器には予め大量の原料を貯留しておくことができる。その結果、頻繁に原料を補充する必要がなく、合成操作を能率よく行うことができる。また、同じ原料を何度も使用でき、一連の合成が終了した後に、この合成された化合物に同一の原料を供給して再合成することもできる。さらに、反応させる原料の組み合わせをコントローラで容易に制御できる利点がある。

【0017】上記共通管と分岐管は、ロータリバルブを介して接続するのが望ましい。この場合、各原料貯留容器の原料は一定（同一）時間で精度良く定量して反応容器に移送できるので、制御装置における制御プログラムを簡単にできる。

【0018】上記自動合成装置には、上記第1の反応容器と同様に第2の反応容器における反応の条件（例えば、温度条件）を制御する反応条件制御ユニットを設けてもよい。この場合、反応条件をコントローラで正確に管理することができる。

【0019】また、上記自動合成装置には、第1又は第2の反応容器で生成された化合物を分析する分析ユニット（例えばクロマトグラフィ法による分析ユニット）を設けてもよい。これにより、反応容器で生成された複数

の化合物の割合等を測定することができる。

【0020】さらに、上記自動合成装置には、第1又は第2の反応容器で生成された化合物から不純物を除去する精製ユニットを設けてもよい。

【0021】さらにまた、上記精製ユニットには、フラクションコレクタとして複数の容器を設けてもよい。これにより生成物を各容器に分割した後、これら容器から化合物を再び反応容器に移し替えて別の原料や試薬等を供給することにより、新たな複数の化合物を同時に合成することもできる。

【0022】本発明の自動合成方法は、複数の原料貯留容器と、少なくとも一つの反応容器と、これらを互いに連結する送液手段とを用いて多種類の化合物を同時に自動合成するもので、上記原料貯留容器から複数の原料を選択して反応容器に供給する工程と、上記反応容器内で供給された原料を反応させて化合物を生成する工程と、これらの工程を繰り返して上記反応容器内で多種類の化合物を生成する工程とを含むものである。

【0023】

【発明の実施の形態】まず、本発明に係る自動合成装置の基本的な構成と動作を説明する。図1には、本発明に係る自動合成装置の構成が示してある。この自動合成装置は、原料供給ユニットI、反応容器ユニットII、試薬・溶媒供給ユニットIII、反応条件制御ユニット（温度制御ユニット）IV、抽出乾燥ユニットV、分析ユニットVI、精製ユニットVII、洗浄ユニットVIII、pH調整ユニットIX及びこれらを制御するコントローラすなわちコンピュータ5を備えており、これらは図示しないハウジングに一体的に収容されている。

【0024】原料供給ユニットIは複数の原料貯留容器CRを備えており、それぞれに化学反応に必要な原料が収容されている。これらの原料は、定量手段である定量ポンプ150によってそれぞれ定量されて反応容器ユニットIIに供給される。反応容器ユニットIIは、第1反応容器（反応フラスコ）10と後処理用の第2反応容器（反応フラスコ）10を備えており、原料貯留容器CRから供給された複数の原料が第1反応容器10に収容される。試薬・溶媒供給ユニットIIIは、複数の溶媒貯留容器RRと複数の試薬貯留容器RSを備えており、必要な試薬と溶媒が第1反応容器10に供給される。そして、第1反応容器10内では、供給された複数の原料が所定反応条件のもとで反応して複数の化合物が合成される。なお、反応条件は予めコンピュータ5で設定されており、これに従って温度制御ユニットV等を駆動して、設定した反応条件下で化合物が合成される。所定の化合物が生成されると、これらの化合物は第2反応容器10に移送され、そこで後処理が施される。後処理された化合物は再び第1反応容器RF1に移送され、原料供給ユニットIから供給された原料と、試薬・溶媒供給ユニットIIIから供給された試薬及び溶媒とが加えられて新た

な合成が行われる。そして、以上の処理を繰り返すことにより、累積的に多数の化合物が生成される。

【0025】例えば、第1回目の反応では、原料供給ユニットIから基本原料Aと、これと化合すべき原料B、C、D（これらは互いに反応しない。）が第1反応容器RF1に供給され、所定の反応条件の下で、3種類の化合物A+B、A+C、A+Dが生成される。次に、第2回目の反応では、原料供給ユニットIから原料E、F、G（これらは互いに反応しない。）が第1反応容器RF1に供給され、所定の反応条件の下で、9種類の化合物A+B+E、A+C+E、A+D+E、A+B+F、A+C+F、A+D+F、A+B+G、A+C+G、A+D+Gが生成される。

【0026】次に、自動合成装置を詳細に説明する。なお、図2乃至図4に示す自動合成装置において、実線で示す移送用管からなるフローラインは、図3の右端a～jが図4の左端のa～jと接続され、図3の左端kが図2の右端kと接続される。フローラインはテフロンチューブで形成しており、バキュームポンプからの負圧が導入され、負圧による吸引で送液を行うようにしている。これらフローラインには数字を丸囲みして示すテフロン製の電磁弁からなる開閉弁を介設しており、これら電磁弁をコンピュータ5でON-OFF制御している。図中、電磁バルブの●は常閉、黒塗りの△は共通、無印は常開を表している。また、実線で示すフローラインの先端にVを記載している箇所は、フローラインをバキュームポンプに接続していることを表し、フローラインの先端にWを記載している箇所は、W同士を接続することを表している。

【0027】原料供給ユニットIは、図2に示すように10個の定量容器からなる原料貯留容器1（CR1～CR10）を備え、これら各原料貯留容器1には夫々1回の反応で使い切る量の試薬を充填している。各原料貯留容器1は上側周壁より突出した注入口1aを備え、該注入口1aに蓋1bで閉鎖し、1回の反応で使い切ると補充するようにしている。

【0028】各原料貯留容器1の突出させた底壁中央部には夫々分岐供給管100を接続し、これら分岐供給管100を共通供給管101に電磁弁V100～V109を介して接続し、該共通供給管101の下流を電磁弁V110、V111を介して後述する反応容器ユニットIIの第1反応装置RF1の反応容器（反応フラスコ）10に接続している。

【0029】共通供給管101の上流には電磁弁V112、定量管MT、光センサPS、電磁弁V113を介してバキュームポンプと分岐接続し、さらに、共通供給管101の上流端に、反応に使用する溶媒と同じ溶媒を貯留した反応溶媒貯留瓶RSを接続し、この溶媒で共通供給管101の洗浄を行うようにしている。

【0030】各原料貯留容器1の上端には、洗浄液貯留

瓶WSと接続した共通供給管t102を電磁弁V117～V126を介して接続した分岐管t103を接続し、共通供給管t102の上流に介設した電磁弁V114～V116を介して洗浄液貯溜瓶WSと接続し、各試薬貯溜容器1を洗浄液で洗浄できるようにしている。

【0031】上記10本の原料貯溜容器1(CR1～CR10)は、例えば、原料貯溜容器CR1に貯溜された原料Aを基本原料として、まず、第1反応装置RF1の反応フラスコ10に供給し、ついで、原料貯溜容器CR2～CR4に夫々貯溜された原料B、C、Dを混合原料として同一の第1反応装置RF1の反応フラスコ10に供給している。其の際、上記基本原料Aは混合原料B、C、Dと夫々反応するが、混合原料B、C、Dは互いに反応しないものを選択して用いている。なお、混合される原料のうち原料B、C、Dとを予め混合した混合原料B+C+Dを1つの原料貯溜容器(例えばCR2)に貯溜しておいてもよい。

【0032】反応容器ユニットIIは、図3に示すように、同一のタイプの第1、第2、第3反応装置RF1、RF2、RF3の3組を配置しており、これら反応装置の各反応フラスコ(反応容器)10で、加熱・冷却、攪拌、濃縮等の反応を行えるようにしている。第1反応装置RF1の反応フラスコ10で上記のように複数の化合物を同時に生成させ、第2、第3反応装置RF2、RF3の反応フラスコ10では第1反応装置RF1で生成した化合物の後処理反応を行うようにしている。なお、必要に応じて、第3反応装置RF3は反応フラスコをpH調節専用のフラスコに交換して、pH調節装置としてもよい。

【0033】第1～第3反応装置RF1～RF3の構成は図3乃至図5に示す如く、各装置に、反応フラスコ10、該反応フラスコ10の温度調節を行うジャケット式バス11、ジャケット式バス11を昇降するリフト12を備えている。反応フラスコ10はガラスで作られており、その上部開口部は着脱自在なキャップ16で覆われている。

【0034】第1～第3反応装置RF1～RF3の各反応フラスコ10のキャップ16には、試薬・溶媒供給ユニットIIIからの供給管t4～t6、抽出乾燥ユニットVの乾燥管DT1、DT2、DT3に夫々接続すると共に分液フラスコ40に接続する管t7～t9、管t10～t12と夫々接続する攪拌管20、バキュームポンプと接続する管t1～t3、および冷却塔22と接続する管等を貫通して取り付けしており、さらに、濃縮センサ30の熱電対を取り付けている。

【0035】第1反応装置RF1の反応フラスコ10のキャップ16には、さらに、原料供給ユニットIの共通供給管t101を貫通させて取り付け、第1反応装置RF1の反応フラスコ10には、原料供給ユニットIから複数の原料を供給できるようにしている。

【0036】各攪拌管20は、攪拌子21を回転させる機能を有すると共に、下端吸引口より各反応フラスコ10で生成された生成液を吸引して、攪拌管20の上端に接続した管t10～t12を通して導出することができると共に、管t10～t12より攪拌管20を通して反応フラスコ10へ液を添加することもできるようにしている。

【0037】図3及び図4に示すように、第1反応装置RF1の攪拌管20と接続する管t10は、フォトセンサPS6、電磁バルブV67、V70、V76、V77、V115、V31を介して分液フラスコ40に接続している。

【0038】第2反応装置RF2の攪拌管20と接続する管t11は、フォトセンサPS7、V64、V72、V75、V76を介して管t10と合流させて、分液フラスコ40と接続している。第3反応装置RF3の攪拌管20と接続する管t12は、フォトセンサPS8、電磁バルブV61、V74、V75を介して管t11と合流させ、分液フラスコ40と接続している。このように、反応フラスコ10の内容液を攪拌管20を通して分液フラスコ40へ導出している。

【0039】第1～第3反応装置RF1～RF3のキャップ16に夫々取り付け付けた冷却塔22には、図3および図4に示すように、温度制御ユニットIVの冷却媒体槽(コールドバス)41から冷却媒体を電磁バルブV92、V91により制御して循環させるようにしている。

【0040】また、第1～第3反応装置RF1～RF3の各反応フラスコ10は、ジャケット式バス11をリフト12で昇降して、上昇時にバス11の浴槽内に反応フラスコ10を浸漬している。図5に示すように、上記バス11は外周部に冷却ジャケット42を取り付けた構造で、温度制御ユニットIVの冷却媒体槽70と接続し、介設した循環ポンプ71により冷却ジャケット42に冷却媒体を供給、停止している。該バス11内には熱媒体45を溜めると共に、浴槽内部にヒータ46および温度センサ96を取り付け、所要時にヒータ46で熱媒体45を加熱し、温度センサ96で検出してヒータ46を制御している。

【0041】上記バス11の内部には磁気回転子95を投入し、常時に浴槽41内の熱媒体45を攪拌するようにしている。また、バス11はリフト(昇降手段)12の上面の載置板(図示せず)に載置したマグネチックスター99の上にセットしており、リフト12でバス11を昇降させている。

【0042】図3、4に示すように、試薬・溶媒供給ユニットIIIにおいては、反応に必要な試薬の貯溜容器RR1～RR9を9本設けており、所要時に、第1～第3反応装置RF1～RF3の反応フラスコ10に移送するようにしている。詳しくは、試薬貯溜容器RR1～RR3は管t16を介して第1反応装置RF1の反応フラス

コ10に、試薬貯溜容器RR4~RR6は管t17を介して第2反応装置RF2の反応フラスコ10に、試薬貯溜容器RR7~RR9は管t18を介して第3反応装置RF3の反応フラスコ10に接続している。なお、第3反応装置RF3の反応フラスコ10にはpHメータ15が設けられている。また、pH調整時には試薬貯溜容器RR7に酸性試薬、試薬貯溜容器RR8にはアルカリ試薬をセットして、pH調整用容器としている。

【0043】試薬貯溜容器RR1~RR9から反応に必要な試薬を反応フラスコ10へ供給する時、所要の貯溜容器の下流側に接続した管に介設している電磁バルブV15~V23をオンにし、反応フラスコ10から負圧を導入して試薬を吸引し、管に介設したフォトセンサPS3~PS5で検出して、定量の反応に必要な試薬を反応フラスコ10へ供給している。

【0044】溶媒貯溜容器RS1~RS6は6個の市販の溶媒貯溜瓶をそのまま使用しており、反応に使用する溶媒を一時保管し、設定時間に設定され容量を定量して反応フラスコ10へ供給するようにしている。溶媒貯溜瓶RS1~RS6から反応フラスコ10への溶媒の供給は、バキュームポンプ60からの負圧により管t20~t25を通して定量管MT1、MT2に導き、フォトセンサPS1、PS2で検出して10ml単位で定量し、反応フラスコ10に移送している。定量管MT1、MT2と減圧ポンプ60の間にはトラップ61を配置し、フォトセンサの誤動作時にもポンプを保護する役割と、溶媒を定量管に導く速度を緩やかにするダンパーの役割をさせている。

【0045】抽出乾燥ユニットVは、図4に示すように、分液フラスコ40と2個の受容器62a、62bとからなり、分液フラスコ40で抽出液の上層、下層を分離し、夫々受容器62a、62bに管t33、t34を通して移送している。分液フラスコ40で分割した有機層は乾燥管DT1~DT3に導き、脱水して乾燥させた後、管t35、t36、t37を通して、第1、第2、第3試薬反応装置RF1、RF2、RF3の反応フラスコ10に夫々に移送している。乾燥管DT1~DT3は脱着可能なカートリッジで、各反応フラスコ10に1本接続している。

【0046】温度調節ユニットIVは、図4に示すように、反応時に反応フラスコ10を浸漬するジャケット式バス11の熱媒体の温度制御および、反応フラスコ本体10に取り付けた冷却塔22の温度の制御を行っている。該温度調節ユニットは、第1、第2、第3反応装置RF1、RF2、RF3のジャケット式バス11のジャケット42に-20℃乃至-10℃の熱媒体を循環させることで冷却反応を行うクールパイプ型冷却ユニット65と、廃液タンク66に冷却水を循環させ濃縮時に溶媒を回収すると共に加熱反応時には冷却塔22に冷水を循環させる循環型冷却ユニット67から構成している。

【0047】クールパイプ型冷却ユニット65は、加熱器68、クールパイプ型冷却器69、断熱浴槽70から構成し、熱媒体を-10℃乃至-20℃に冷却し、循環ポンプ71と電磁バルブV89、V90を用いて所要のジャケット式反応バス11に循環させている。バス11ではヒータ46および温度センサ96で反応温度をさらに所要温度に制御している。上記循環型冷却ユニット67は、循環型冷却器72を廃液タンク66と断熱浴槽41に連結し、常時、廃液タンク66を冷却しながら循環ポンプ73と電磁バルブV91、V92を用いて必要時に反応フラスコ10の冷却塔22に冷水を循環させている。

【0048】上記各ユニットを備えた自動合成装置における操作は、コンピュータ5に格納されたプログラムに従ってインターフェイスを介して装置との信号の授受を行い、電磁弁、リレーなどを制御することにより自動的に行われる。コンピュータ5に格納するプログラムは、装置内の電磁弁、リレーなどを動作させる合成装置制御プログラムと、反応を行うための各種単位操作プログラムと、合成工程の手順を配列する合成手順作成用プログラムの3種類からなる。

【0049】本発明の多種化合物同時自動合成装置の使用時、第1反応装置RF1の反応フラスコ10に供給して同時に行う混合反応に用いる原料を予め選択した合成プログラムを作成しておく。其の際、まず、1回の反応では、例えば、1つの原料Aに対して3種類の原料B、C、Dを選択しておく。これら原料B、C、Dは互いに反応せず、基本原料Aとのみ反応して化合物を合成できる原料としている。さらに、1回目の反応で合成される3種類の化合物(A+B、A+C、A+D)に対して同時に混合反応させる3種類の原料E、F、Gを選択しておく。さらに、2回目の反応で合成させる9種類の化合物(A+B+E、A+B+F、A+B+G、A+C+E、……、A+D+G)に対して同時に反応させる3種類の原料H、I、Jを選択しておき、27種類の化合物を連続して合成できるようにプログラムを作成しておく。さらに、上記27種類の化合物に対する原料を選択し、これを順次繰り返すプログラムを作成して、任意の数の化合物の自動合成を累積的に行うプログラムを予め作成しておく。

【0050】なお、1回目の反応で、3種類の原料に対して、夫々混合させる別の3種類の原料を選択しておき、1回目の反応で9種類の化合物を合成し、2回目の反応で27種類の化合物を合成するようにプログラムを作成しておいてもよい。

【0051】上記プログラムに従って制御される自動合成装置においては、まず、原料供給ユニットから複数の原料が第1反応装置RF1の反応フラスコ10に供給され、該反応フラスコ10内で同時に反応を発生させて、多種の化合物を同時に合成する。

【0052】具体的には、原料供給ユニットIの原料貯溜容器CR1から原料Aを分岐供給管t100、共通供給管t101に通して反応フラスコ10に供給する。ついで、原料貯溜容器CR2から原料Bを反応フラスコ10へ供給し、順次、原料貯溜容器CR3から原料C、原料貯溜容器CR4から原料Dを反応フラスコ10に供給する。なお、上記原料Aは他の原料B、C、Dと混合反応するが、原料B、C、Dは互いに反応しない。

【0053】このように、第1反応装置RF1の反応フラスコ10の内部に、原料A、B、C、Dが供給され、A+B、A+C、A+Dの3種類の化合物を同時に合成している。この合成時に、試薬貯溜容器RR1~RR9、溶媒貯溜容器RS1~RS6から必要な試薬および溶媒を第1反応装置RF1の反応フラスコ10に供給し、かつ、予めコンピュータ5で設定した加熱、冷却、攪拌等を行い、設定した反応条件下で合成を行っていることは言うまでもない。

【0054】上記第1反応装置RF1の反応フラスコ10で生成した3種類の化合物を含む反応液は、攪拌管20を通して、分液フラスコ40あるいは他の後処理用の第2、第3反応装置RF2、RF3の反応フラスコ10に移送して所要の反応を行わせた後、第1反応装置RF1の反応フラスコ10に戻している。

【0055】ついで、2回目の混合反応を遂行させるため、原料供給ユニットIより複数の混合原料を第1反応装置RF1の反応フラスコ10に供給する。例えば、原料貯溜容器CR5より原料E、原料貯溜容器CR6より原料F、原料貯溜容器CR7より原料Gを順次第1反応装置RF1の反応フラスコ10に供給する。反応フラスコ10には1回目の反応で3種類の化合物が合成されているため、新たに3種類の原料を供給することで、2回目の反応で、合計9種類の化合物が合成される。

【0056】図6は原料供給ユニットIの第2実施形態を示し、他のユニットは第1実施形態と同一である。原料供給ユニットIの各原料貯溜容器1' (CR1~CR9)は大量の原料を貯溜できる容量とし、分岐供給管t100、電磁弁V100~V108を介して接続する共通供給管t101の下流に定量供給用ポンプ150を介設し、該ポンプ150により設定量の原料を第1反応装置RF1の反応フラスコ10に供給するようにしている。

【0057】上記定量供給用ポンプ150は本出願人が先に特願平7-265833に開示した構成のポンプと同一の構成で、図7に示す構成からなる。該ポンプ150は、シリンジ151内をピストンロッド152の先端に固定したピストン153が摺動自在に昇降し、該ピストン153の下降距離に対応した所定量の原料をシリンジ151内に吸い込んだ後、ピストン153の上昇で吐出して第1反応装置RF1の反応フラスコ10へ充填している。即ち、ピストン153の昇降距離で

反応フラスコ10へ充填する原料の量を調節しており、ピストン153を昇降作動するモータ154により原料充填量を制御している。ピストン153はモータ154により回転されるネジ棒155と噛み合わせるネジ孔156aを有する作動板156をピストンロッド152の下端に連結してピストン153を昇降作動している。

【0058】上記シリンジ151の上端開口を閉鎖するシリンジヘッド160には、管t101の流入側と流出側に夫々連通する流路160a、160bをシリンジ151の内部に連通させて貫通して形成している。また、流路160aと160bとの下端部を連通する短絡流路160cを設け、ピストン153が上限位置に達した時、シリンジヘッド160の下端面と当接して、流路160aと160bとを短絡流路160cを介して連通し、1本の管となるように構成している。

【0059】上記各分岐供給管t100および定量供給用ポンプ150の前後の共通供給管t101には光センサPSを介設して、原料の流通を確認している。また、共通供給管t101の上流には電磁弁V114を介して洗浄液貯溜容器WSと接続すると共に、分岐管、電磁弁V112を介して加圧ポンプPPと接続している。

【0060】上記構成の原料供給ユニットIから第1反応装置RF1の反応フラスコ10への原料の供給は第1実施形態と同様であり、いずれかの原料貯溜容器1'より或る原料をポンプ150で定量して反応フラスコ10へ供給した後、他の原料貯溜容器1'より他の原料をポンプ150で定量して第1反応装置RF1の反応フラスコ10へ供給し、反応フラスコ10内で1回の反応で混合反応を行ない、多種の化合物を同時に合成している。

【0061】図8は原料供給ユニットIの第3実施形態を示し、第2実施形態と同様に共通供給管t101の下流に介設した定量供給用ポンプ150で定量して所定量の複数種類の原料を原料貯溜容器1'から第1反応装置RF1の反応フラスコ10に供給している。

【0062】第3実施形態では、原料貯溜容器1'を5本(CR1~CR5)設け、各原料貯溜容器1'と接続した分岐供給管t100を6方向ロータリーバルブ170の各ポート170a~170eに接続している。該ロータリーバルブ170のポート170fには管t120を接続し、該管t120に電磁弁V130を介設し、さらに、V131を介して、洗浄液貯溜容器WSと加圧ポンプPPとに夫々接続した管t121、t122と接続している。

【0063】上記原料供給ユニットIから原料をポンプ150で定量して第1反応装置RF1の反応フラスコ10に供給する場合、ロータリーバルブ170をコンピュータ5で回転することにより、所定の原料を選択して、供給することができる。

【0064】また、ロータリーバルブ170と反応フラスコ10とは一本の管t101で接続されているので、



各原料貯留容器から供給される原料を正確に定量して、一定時間で反応容器に移送できる。

【0065】さらに、図2に示す原料供給ユニットの場合には、原料貯留容器の数だけ電磁弁を設けると共に、これらの電磁弁を直列に接続しているが、本実施形態の場合には一個又は2、3個のロータリバルブで多数の原料供給を制御できるし、コンピュータ5の制御プログラムも簡単になる。

【0066】図9は第4実施形態を示し、第1実施形態における容器RR1~RR9を原料供給ユニットI'として用い、かつ、これら容器RR1~RR9は分岐供給管t100から共通供給管t101に電磁弁を介して接続されている。上記共通供給管t101は電磁弁V111を介して第1反応装置RF1の反応フラスコ10に接続する管t4に接続している。

【0067】一方、第1実施形態における6本の溶媒貯留容器を、3個の溶媒貯留容器RS1~RS3と、3個の試薬貯留容器RS4~RS6として用い、第1~第3反応装置RF1~RF3の各反応フラスコ10に管を介して供給するようにしている。

【0068】第4実施形態においても、9本の原料貯留容器RR1~RR9を備えた原料供給ユニットI'の内の所要の原料貯留容器から複数の原料を第1反応装置RF1の反応フラスコ10に供給して、該反応フラスコ10内で同時に多種の反応を発生させて、複数の化合物を合成している。

【0069】上記第1~第4実施形態では、合成した化合物を測定する分析ユニットVI、合成した化合物の精製装置、さらに、一連の合成が終了した後に生成物を貯留するフラクションコレクタを設置していないが、図10及び図11に示す第5実施形態では、本出願人が先に公開した特開平5-192563号で開示した自動合成装置に、第1実施形態~第3実施形態の原料供給ユニットIを組み合わせ、生成した化合物をフラクションコレクタで一旦貯留できるようにしている。この一連の合成を終了した生成物をフラクションコレクタで貯留した後、第1反応装置RF1の反応フラスコ10に供給し、複数の化合物の同時生成を繰り返して行っている。

【0070】図10と図11とは各ユニットの相関関係を示す全体構成図で、図10の右端のラインと図11の左端のラインとは連結される。

【0071】反応容器ユニットIIの第1反応装置RF1の反応フラスコ10に接続したラインkには、図1に示す原料供給ユニットIを接続している。第5実施形態は分析ユニット(反応追跡ユニット)VI、フラクションコレクタを含む精製ユニットVII、洗浄ユニットVIII、PH調整ユニットIX、分液ユニットXを備えている。図10、図11において、MTは定量管で、試薬貯留容器および溶媒貯留容器ユニットから定量しながら所要の試薬、溶媒を反応容器ユニットIIの所要の反応フラスコ1

0にラインを通して供給している。

【0072】上記分析用の反応追跡ユニットVIは、反応容器ユニットIIで生成した反応液の一部をサンプリングし、一定量の溶媒希釈液を分析用HPLCのクロマトカラム200に注入して、クロマトグラフィーを行い、そのデータから反応の進行状態を分析している。図中、201、202は展開溶媒容器である。

【0073】上記精製ユニットVIIは自動的に生成した化合物の全量を空気の混入を避けて分取用HPLCに注入してクロマトグラフィーを行い、流出液をクロマトグラフィーのチャートのピーク毎に分割し、フラクションコレクタ300に集める構成としている。具体的には、選択した反応フラスコ10の内容物全量を一時貯留容器SR10に移送し、次いで試料充填器209に注入し精製用HPLCの高速液体クロマトグラフィー用ポンプHP2を用いてクロマトカラム204、205のどちらかで決められた精製条件でカラムクロマト法により精製している。図中、206、207は展開溶媒容器、208は紫外線吸収検出器である。

【0074】上記クロマトカラム204、205からの溶出液は検出器208で紫外線吸収を測定したのち、フラクションコレクタ300へ導かれ、フラクションコレクタ300に配置している多数の容器301に精製物を取り出して収集している。該フラクションコレクタ300の容器301から所要の精製物を取り出して、第1~第3反応装置RF1~RF3の任意の反応フラスコ10に供給できるようにしている。このように、各反応装置RF1~RF3のいずれからも精製用HPLCへ混合反応液を供給することができ、かつ、HPLCで精製した後にフラクションコレクタ300で収集した精製液を反応装置RF1の反応フラスコ10に供給して新たな原料として用い、別の他の原料を反応フラスコ10に供給して、反応を発生させ、多種の化合物の同時生成を繰り返して累積的に行うことができる。

【0075】上記フラクションコレクタ300を、本出願人が先に公開した特開平7-39770号に開示した図12および図13に示すサンプルチェンジャーに代えると、更に多数の容器301に精製物を供給するとともに、容器301より貯留した精製物を吸引して反応装置RF1~RF3の反応フラスコ10に供給できる。即ち、反応装置RF1の反応フラスコ10に供給すると、新たな原料として用いることができ、繰り返し、本発明の多種の同時合成を行うことができる。

【0076】具体的には、図12および図13に示すサンプルチェンジャー310では、モータで回転される架台311上に、外周と内周の2列に容器301を搭載して、合計30個の容器301を配置している。これら容器301の上方には、ノズル312を昇降自在、かつ、径方向に移動可能に設置しており、該ノズル312を三方弁(図示せず)を介して図11の精製ユニットVIIに



接続して、カラム溶出液を供給するとともに、第1～第3反応装置RF1～RF3の反応フラスコ10に接続している。このように容器301が30個あるサンプルチェンジャーを用いると、1回の反応で、30種類まで化合物を同時に合成し、これをサンプルチェンジャー310の容器301に一旦貯溜して、新たな原料供給源として利用でき、これを自動的に繰り返し行うことにより、多種の化合物の自動合成を短時間に効率よく行うことが可能となる。

【0077】

【発明の効果】以上の説明より明らかなように、本発明の多種化合物同時自動合成装置では、従来行っていた単一反応を、複数の同時反応とし、これにより、従来では1回の反応で1化合物しか合成できなかったものを、1度の反応で多種の化合物を合成することが出来る。よって、例えば、原料反応容器にn個の原料に対してm種類の原料を供給して夫々混合反応させると、 $n \cdot m$ の反応を1度で出来ることとなり、 $n \cdot m$ 種類の化合物を同時に合成できる。この合成した $n \cdot m$ 種類の化合物にさらにp種類の原料を供給して夫々混合反応させると、 $n \cdot m \cdot p$ 種類の化合物を1度に合成でき、これを繰り返すことにより、化合物の合成速度は累進的に加速され、大量の化合物の合成を短時間で行うことができる。

【0078】また、原料貯留容器と第1反応容器との間にロータリバルブを配置したものでは、このロータリバルブロータリバルブを中心として各原料貯蔵容器を配置することにより、原料供給の構造やその制御プログラムを簡単にできる。

【0079】さらに、分析ユニットを付設した場合には、1回目の反応で合成した多種の化合物を含む溶液を分析ユニットでその混合割合を測定し、其の後、原料反応容器に戻し、測定の結果に基づいて、2回目の混合反応を行い、多種の化合物を合成できる。これを何回も繰り返すことにより、より効率よく化合物の合成を行うことができる。

【0080】さらにまた、精製ユニットを付設した場合には、該精製ユニットで合成した化合物を精製し、不純物を除いて、純度の高い生成物を生成することができる。さらに、この精製装置で精製した生成物を容器内に

保管することで新たな原料として用いることができ、この新たな原料を用いて更に多種の化合物を同時に合成することが可能となる。

【0081】本装置では、従来提供している自動合成装置の一部を改良するだけで、あるいは、原料供給ユニットを付設するだけで簡単に実施できる利点がある。さらに、コンピュータに入力したプログラムに従って自動的に行え、合成が効率よく迅速かつ確実に行える。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明に係る自動合成装置の全体構成を示す図である。

【図2】 本発明の第1実施形態に含まれる原料供給ユニットの構成図である。

【図3】 第1実施形態の他のユニットを示す構成図である。

【図4】 第1実施形態の他のユニットを示す構成図である。

【図5】 第1実施形態の反応フラスコの温度調節を行う反応容器バスを示す断面図である。

【図6】 第2実施形態の原料供給ユニットの構成図である。

【図7】 第2実施形態に示す定量供給用ポンプの拡大断面図である。

【図8】 第3実施形態の原料供給ユニットの構成図である。

【図9】 第4実施形態の自動合成装置の全体構成図である。

【図10】 第5実施形態のユニットの構成図である。

【図11】 第5実施形態のユニットの構成図である。

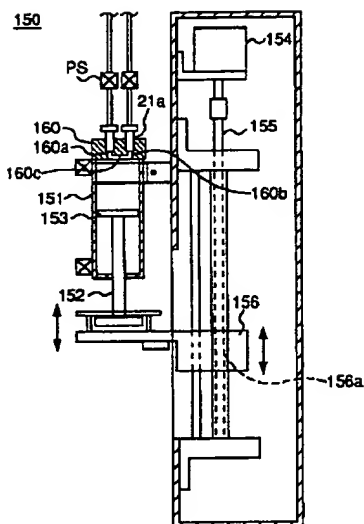
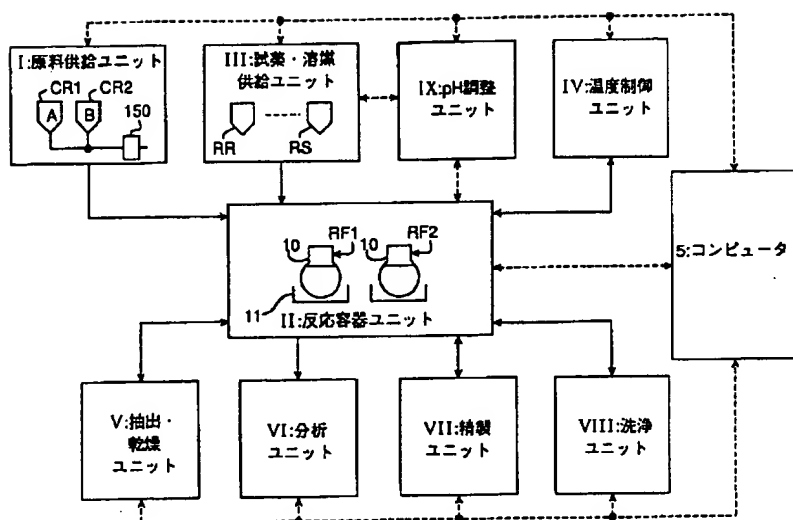
【図12】 第5実施形態のフラクションコレクタをサンプルチェンジャーに代えた場合の正面図である。

【図13】 図11の平面図である。

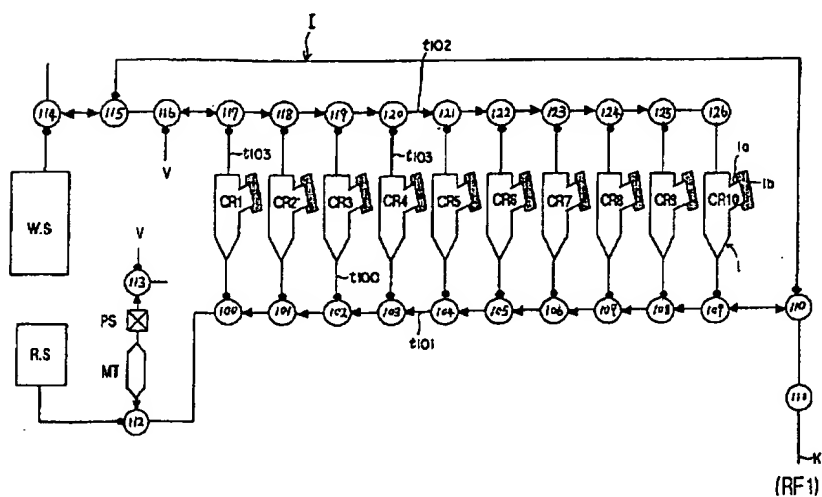
【符号の説明】

I…原料供給ユニット、II…反応容器ユニット、III…試薬・溶媒供給ユニット、IV…温度制御ユニット、V…抽出乾燥ユニット、VI…分析ユニット、VII…精製ユニット、VIII…洗浄ユニット、IX…pH調整ユニット、X…分液ユニット、5…コンピュータ、10…反応フラスコ（反応容器）。

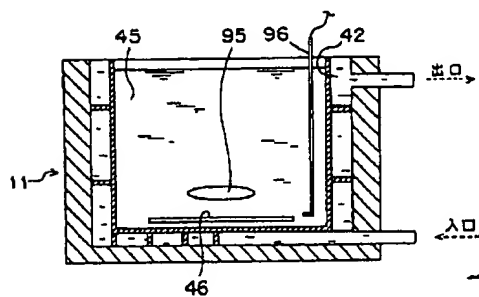
【図7】



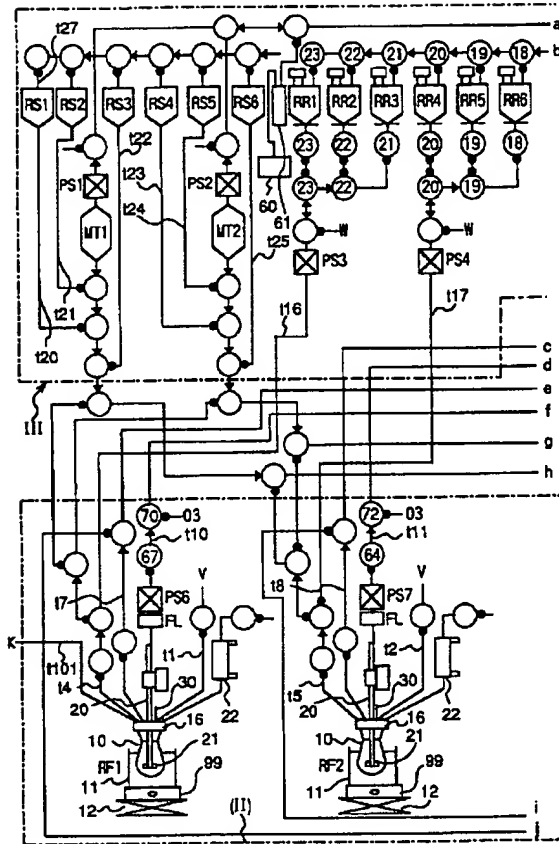
【図2】



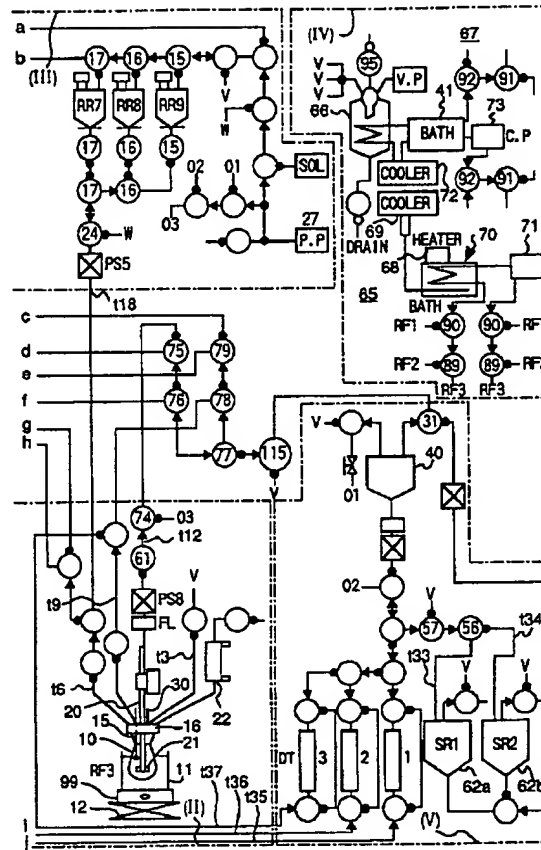
【図5】



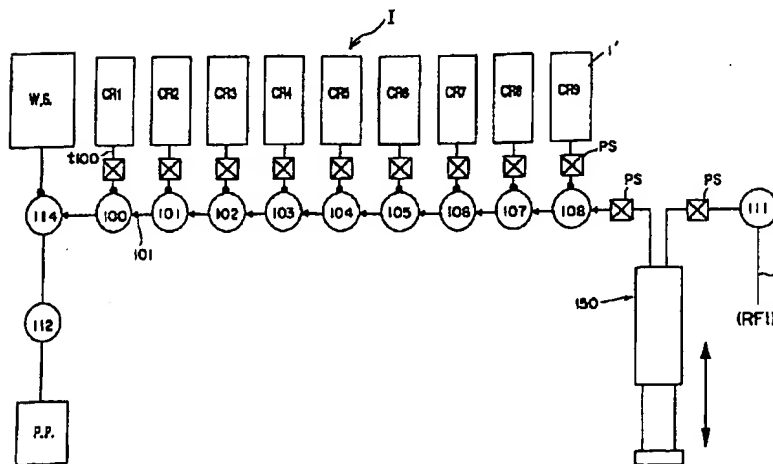
【図3】



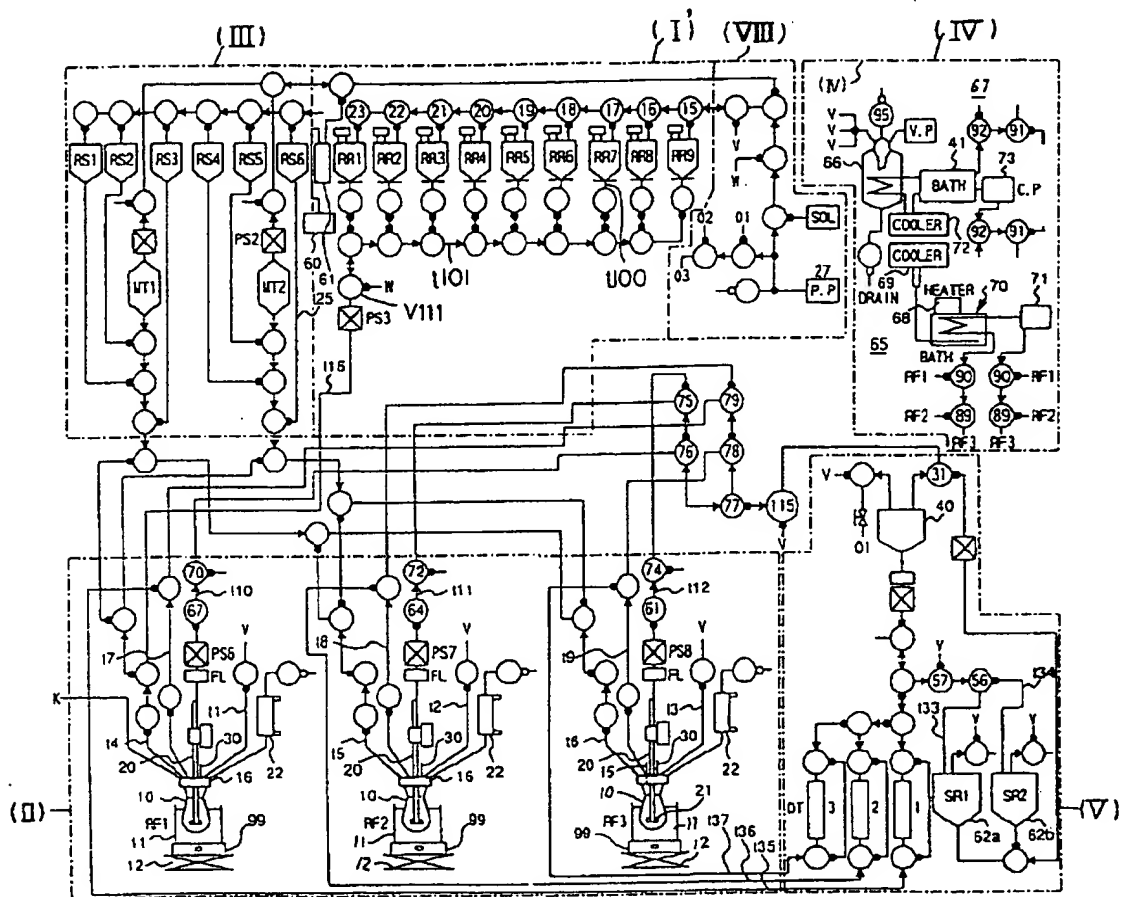
【図4】



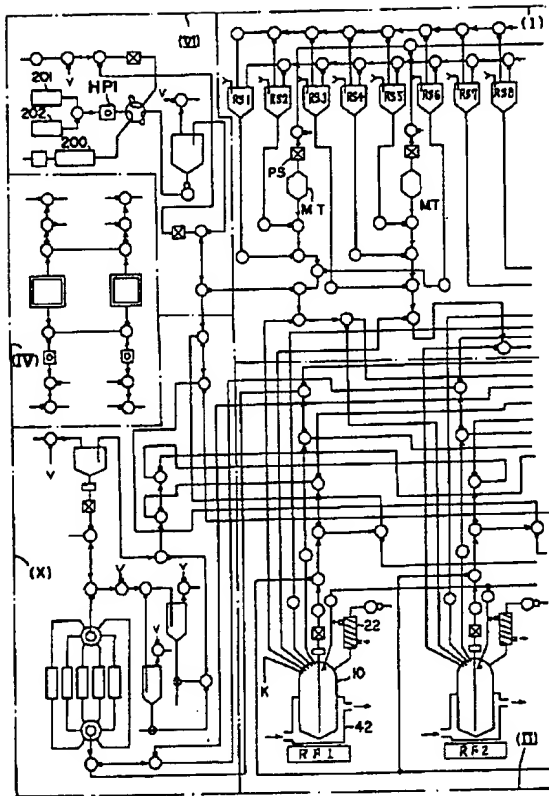
【図6】



【図13】



【図10】



【図11】

